

24. bis 26.11.2011

Hypertonie Köln 2011  
35. Wissenschaftlicher  
Kongress der  
Deutschen Hochdruck-  
liga e.V. DHL® –  
Deutsche Gesellschaft  
für Hypertonie und  
Prävention

Köln



## Arterielle Hypertonie

# Von der Drucksenkung zur integrativen Gefäßmedizin

Hans-Georg Predel und Thomas Mengden

Das Leitmotto des 35. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention vom 24. bis 26. November 2011 in Köln spiegelt aktuelle wissenschaftliche und klinische Entwicklungen wider, die neue Wege einer modernen Diagnostik und Therapie der systemischen Gefäßerkrankung „arterielle Hypertonie“ aufzeigen.

Integrative Gefäßmedizin umfasst in diesem Kontext u. a. innovative Diagnostiken des arteriellen Remodellings wie z. B. die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Moderne Hypertonietherapie wird künftig weit mehr sein als bloße Blutdrucksenkung. Vielmehr stehen vaskuläre Aspekte im Fokus, u. a. die differenzielle Wirksamkeit verschiedener Antihypertensiva auf den „zentralen Blutdruck“ sowie multimodale Therapieansätze auf das Gefäßsystem.

Die Integration eines breiten Spektrums von Schwerpunktthemen in die thematische Agenda des Kongresses greift diese Entwicklungen auf und soll das wissenschaftliche Interesse sowie die Umsetzung in die tägliche ärztliche Praxis gleichermaßen stimulieren. Prävention, Lifestyle und Sport, neue apparative Verfahren in personalisierten, individualisierten diagnostischen und therapeutischen Strategien sollen helfen, die Versorgungsqualität der arteriellen Hypertonie – auch vor dem Hintergrund des demographischen Wandels – nachhaltig zu verbessern.

Neben interaktiven Sitzungsformen werden praxisorientierte „How to... Sessions“ und Workshops u. a. zu den Themen Carotis-Plaque-Imaging, Pulswellenanalyse, Telemedizin und Lifestyle-Interventionen eine wichtige Rolle spielen.

Auch in diesem Jahr bieten wir den Teilnehmern Fortbildungsprogramme für den Hypertensiologen/-innen DHL® (Hypertensiologischer Pfad) sowie für Hypertonieassistenten/-innen DHL® (Erstqualifizierung) an, welche entsprechend gekennzeichnet sind.

Die Einbindung junger Nachwuchswissenschaftler/-innen in die Programmgestaltung und die Förderung ihrer Präsentationen durch Vorträge oder Poster ist uns ein besonderes Anliegen.

Das wissenschaftliche Programm wird durch die Beteiligung der niederländischen Hypertoniengesellschaft ergänzt.

Wir freuen uns sehr, Sie Ende November 2011 zu einem interessanten und anregenden Jahreskongress unserer Fachgesellschaft im renommierten Kongresszentrum Gürzenich in Köln begrüßen zu dürfen.



Prof. Dr.  
Hans-Georg Predel



Prof. Dr.  
Thomas Mengden



## ALLGEMEINE HINWEISE

24. bis 26. November 2011

**35. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention**

### VERANSTALTUNGSORT

Kongresszentrum Gürzenich Köln  
Martinstraße 29–37, 50667 Köln

### KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. med. Hans-Georg Predel  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln

### Sekretariat

Dr. med. Ursula Hildebrandt  
u.hildebrandt@dshs-koeln.de

Prof. Dr. med. Thomas Mengden  
Zentrum für Vaskuläre Medizin  
Kerckhoff-Rehabilitationszentrum  
Ludwigstraße 41  
61231 Bad Nauheim

### Sekretariat

M.A. Miriam Brieger  
miriam.brieger@gmx.de

### KONGRESSORGANISATION/VERANSTALTER

K.I.T. Group GmbH  
Association & Conference Management  
Kurfürstendamm 71, 10709 Berlin  
Tel.: 030-24603-420  
Fax: 030-24603-200  
hypertonie-2011info(at)kit-group.org  
www.kit-group.org

www.hypertonie-2011.de

# Evolution des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems Brauchen wir ein RAAS?

Thomas Unger, Berlin



Prof. Dr.  
Thomas Unger

**Um gleich auf die rhetorische Frage des Titels einzugehen: Ein so altes, für das Überleben der Vertebraten bedeutsames Hormonsystem lässt sich natürlich nicht so einfach in die Wüste schicken. Apropos Wüste: Welches Tier, vom Menschen ganz zu schweigen, könnte unter Bedingungen extremen Wasser- und Salz mangels ohne ein funktionierendes RAAS überleben? Und dennoch ist die Frage nicht aus der Luft gegriffen. Stevo Julius, ein Nestor der Hypertonieforschung, hat das Problem vor einigen Jahren einmal so formuliert: „What helped to survival of the species is now detrimental to the life of the individual ...“**

Biochemische und pharmakologische Daten weisen darauf hin, dass das Renin-Angiotensin-System (RAS) mitsamt seinen Rezeptoren in allen Wirbeltierklassen in bemerkenswerter Konstanz vorhanden ist, von den Cyclostomata bis zu den Tetrapodien, zu deren vorläufigem Höhepunkt die Menschheit zählt. Man geht davon aus, dass sich das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in einer sehr frühen Phase der Evolution der Wirbeltiere entwickelt hat, eine Entwicklung, die einherging mit derjenigen des Nierenorgans bis zu den Renin-produzierenden Zellen eines vollständig entwickelten juxtaglomerulären Apparates der Säuger.

## Überleben der Spezies

Wir wissen heute, dass sowohl das zirkulierende, als auch das lokale, gewebeständige Renin-Angiotensin-System RAS – oder mit der Erweiterung durch das Aldosteron: RAAS – nach wie vor eine wichtige physiologische Rolle spielen, wenn es um ver-

schiedene renale Funktionen wie z. B. die Nierendurchblutung, die Rückresorption von Salz und Wasser und generell die Erhaltung des Perfusionsdrucks der Organe geht.

Das RAAS-System hat unseren tierischen und menschlichen Vorfahren ein Überleben auch unter schwierigen Umweltbedingungen ermöglicht. Aber die Lebensumstände der Menschen haben sich im Laufe der Entwicklung, insgesamt betrachtet sehr spät, verbessert. Zumindest in der industrialisierten Welt gibt es heute kein grundsätzliches Problem des Salz- und Wassermangels, welches zum Überleben das Eingreifen eines RAAS verlangt.

Am Beispiel der Gefäßwand lässt sich gut demonstrieren, wie sich das RAAS-System für den modernen Menschen in vielfacher Hinsicht weg von einem schützenden und hin zu einem gesundheitlich bedenklichen System entwickelt hat. Die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensins, ursprünglich für die Erhaltung

des Perfusionsdruckes unter schwierigen Umweltbedingungen ausgelegt, fördert beim modernen Menschen die arterielle Hypertonie, die Produktion von endothelialen Proteinen führen zur endothelialen Dysfunktion mit inflammatorischem Charakter, die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen zur Media-Hypertrophie, welche den hohen Blutdruck manifestieren kann. Ähnliche Prozesse kann man im Hinblick auf die Niere, das Herz oder auch das Fettgewebe beschreiben.

## RAAS-Inhibitoren

Mit der wachsenden Erkenntnis über die gesundheitsschädlichen Seiten des RAAS unter heutigen Bedingungen haben wir erfolgreich Medikamente entwickelt, welche dieses System an verschiedenen Stellen gezielt hemmen. Die meisten dieser Hemmstoffe sind bei sachgemäßer Anwendung verblüffend nebenwirkungsarm und in einer Vielzahl kardiovaskulär-metabolischer Indi-

kationen einsetzbar, von der Hypertonie als Ursprungsindikation bis zur Herzinsuffizienz, vom metabolischen Syndrom bis zur diabetischen Nephropathie.

Große Endpunktstudien der letzten Dekaden haben jedoch trotz aller unbestreitbaren Erfolge gezeigt, dass die therapeutische Potenz der verschiedenen RAAS-Inhibitoren, wie die anderer Medikamentenklassen auch, begrenzt ist und dass es auch hier noch viel Spielraum zur pharmakotherapeutischen Verbesserung gibt, insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien kardiovaskulärer Erkrankungen. Gezeigt hat sich auch, dass eine zu starke Hemmung des RAS bei manchen Patienten die Nierenfunktion beeinträchtigen kann.

Kürzlich ist die andere, die „gute“ Seite des RAS wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, physiologische Funktionen des Systems, die zuvor wenig beachtet wurden. Dazu gehören diejenigen Wirkungen, die über das Enzym ACE-2, das Peptid Angiotensin 1-7 und über den Angiotensin (AT)-2-Rezeptor vermittelt werden: neben einer mehr oder weniger ausgeprägten Blutdrucksenkung sind dies vor allem Antiproliferation, Antiinflammation und Neuroregeneration. Substanzen, die diese günstigen Wirkungen des Systems fördern, werden gegenwärtig intensiv im Hinblick auf ihre Medikamententauglichkeit beforcht.

## Brauchen wir also das RAAS-System noch?

Ich kann mir eine geordnete Nierenfunktion nicht gänzlich ohne dieses System vorstellen, auch andere physiologische Wirkungen scheinen

mir nach wie vor wichtig. Wir haben noch längst nicht ausgelernt und müssen versuchen, das RAAS in therapeutischen Ansätzen so zu modulieren, dass seine „guten“ Seiten gestärkt und seine „schlechten“ Seiten geschwächt werden.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Thomas Unger  
Center for Cardiovascular Research (CCR) and  
Institute of Pharmacology  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Hessische Straße 3–4  
10115 Berlin  
thomas.unger@charite.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. 11. 2011  
12:15–13:00 Uhr  
Großer Saal, 1. OG

## Eröffnung und Keynote Lecture

Vorsitz: T. Mengden (Bad Nauheim),  
H.-G. Predel (Köln)

## Eröffnungsansprache

T. Mengden (Bad Nauheim),  
H.-G. Predel (Köln)

## KEYNOTE LECTURE

**Evolution des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems –  
Brauchen wir ein RAAS-System?**

T. Unger (Berlin)

# Aldosteronrezeptordefizienz auf Kardiomyozyten verhindert Remodelling nach Myokardinfarkt

Johann Bauersachs, Hannover



Prof. Dr.  
Johann Bauersachs

**In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung von Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz wie auch der Herzinsuffizienz nach einem akuten Herzinfarkt mit Mineralokortikoid-Rezeptor (MR)-Antagonisten das Fortschreiten der Krankheit verzögert und die Mortalität senkt. Bisher erhielten Patienten diese jedoch frühestens vier Tage nach Infarkt und auch nur, wenn sie bereits Symptome einer Herzinsuffizienz aufwiesen.**

In einer gemeinsamen Studie mit Würzburger und Heidelberger Kollegen gelang es uns nachzuweisen, dass eine MR-Defizienz in Kardiomyozyten direkt nach einem Myokardinfarkt vor einer Herzinsuffizienz schützen kann (Circulation 2011). Wir unterzogen eine Gruppe von Mäusen mit Kardiomyozyten-spezifischer Inaktivierung des MR-Gens und eine Gruppe von Kontrollmäusen einer Koronararterienligatur und beobachteten beide über einen Zeitraum von acht Wochen. Bereits sieben Tage nach dem Myokardinfarkt wiesen die Mäuse mit Defizienz des kardiomyozytären MR eine bessere Wundheilung und eine kompaktere Narbenbildung als die Kontroll-

mäuse auf. Ebenso war die Apoptose der Kardiomyozyten vermindert und es zeigte sich eine reduzierte linksventrikuläre Dilatation. Nach acht Wochen lebten noch 88 % der Mäuse mit Defizienz des kardiomyozytären MR und nur 61 % der Kontrollgruppe.

## Bessere Wundheilung und kompaktere Narbenbildung

Die Studie verdeutlicht die Bedeutung des MR in Kardiomyozyten für das linksventrikuläre Remodelling und Linksherzversagen nach Myokardinfarkt. Die Kardiomyozyten-spezifische Ausschaltung des MR-Gens verbessert die Infarktheilung und verhindert progressive nachteil-

lige kardiiale Umbauprozesse sowie die kontraktile Dysfunktion, wobei sowohl frühe als auch späte positive Effekte bedeutsam sind: In der frühen Phase nach dem Myokardinfarkt wird die kardiomyozytäre Apoptose durch Kardiomyozyten-spezifische

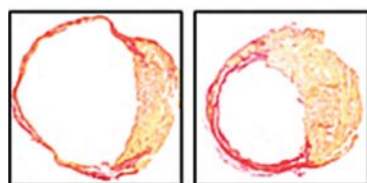


Abb. 1: Stärkeres Herz – Bei ausgeschalteten Mineralocorticoidrezeptoren (rechts) führt die verbesserte Heilung nach Herzinfarkt zu einer weniger ausgedünnten Narbe als bei Kontrolltieren (links) und zu einer geringeren Erweiterung des Herzens.

MR-Deletion verringert, die Narbenbildung verbessert und die Infarktausdehnung vermindert. In der Spätphase nach Myokardinfarkt waren die kardiomyozytäre Hypertrophie, die reaktive Fibrose und der oxidative Stress im überlebenden linksventrikulären Myokard reduziert.

Unsere Ergebnisse deuten daraufhin, dass der klinische Nutzen einer MR-Blockade bei Patienten mit akuter oder chronischer ischämischer Herzinsuffizienz im Wesentlichen über einen Kardiomyozyten-spezifischen Mechanismus herbeigeführt wird. Weiterhin geben unsere Ergebnisse einen überzeugenden Hinweis darauf, dass positive Auswirkungen auf kardiiale Heilung und Remodelling bei akutem Myokardinfarkt durch eine sofortige MR-Blockade erzielt werden können.

Bereits im Jahr 2008 hatten wir zeigen können, dass im Rattenmodell des Myokardinfarkts die sofortige Gabe des selektiven MR-Blockers Eplerenon die Heilungs- und Umbauprozesse nach einem akuten Myokardinfarkt verbessert und mit einer reduzierten linksventrikulären Dilatation bereits sieben Tage nach Myokardinfarkt einhergeht.

## Ausblick

In einer auf den experimentellen Befunden aufbauenden, klinischen multizentrischen Studie (REMIN-

DER), in die ca. 700 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt ohne schon bestehende Herzinsuffizienz eingeschlossen werden, wird derzeit überprüft, ob eine Gabe von Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie innerhalb von 12 Stunden nach Infarkt zu einer Verbesserung der frühen Heilungsprozesse führen und die Morbidität und Mortalität reduzieren kann.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs  
Klinik für Kardiologie und Angiologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
bauersachs.johann@mh-hannover.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
08:00–09:15 Uhr  
Kleiner Saal, EG

## Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats Aldosteron

Vorsitz: U. Wenzel (Hamburg),  
O. Vonend (Düsseldorf)



## Vaskuläres Altern – eine Geschichte von EVA zu ADAM

# ADAM: Lifestyle

Arno Schmidt-Trucksäss, Basel

**Early Vascular Aging (EVA), ein Begriff der von dem schwedischen Mediziner Peter Nilsson vor wenigen Jahren geprägt wurde, vollzieht sich auf dem Boden prävalenter klassischer atherosklerotischer Risikofaktoren, ungünstiger psychosozialer Bedingungen wie dauerhaft erhöhtem beruflichem und privatem Stress bis hin zum Burnout und einem schlechten Lebensstil.**

Schlechter Lebensstil ist unter anderem gekennzeichnet durch vermehrte körperliche Immobilität am Arbeitsplatz und in der Freizeit, Nikotinabusus, zu hohem Salzkonsum und Verzehr von Fetten, insbesondere von gesättigten Fettsäuren, reduziertem Konsum von Fisch, Obst und Gemüse und gesteigertem Alkoholkonsum.

Die Auswirkungen des ungünstigen Exposoms, wie die Gesamtheit der auf den Organismus einwirkenden Faktoren bezeichnet wird, lassen sich anhand von erhöhten Raten an Herzinfarkt und Schlaganfall aber auch bereits vorher schon am Gefäßsystem, zum Beispiel makrovaskulär in Form einer erhöhten Intima-Media-Dicke oder Plaques der Karotiden, einer gesteigerten Pulswellengeschwindigkeit oder mikrovaskulär durch eine reduzierte arteriovenöse Ratio der Arteria und Vena retinalis nachweisen.

Um das Early Vascular Aging zu vermeiden oder abzumildern sollten Maßnahmen zum Schutz des arteriellen Gefäßsystems ergriffen werden. Bestmögliche Wirkung zeigen sie, wenn sie durchgreifend und gezielt eingesetzt werden, wes-

wegen der Begriff des Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers (ADAM) als Gegenspieler von EVA entwickelt wurde (Abb. 1). Je früher Lebensstilmaßnahmen einsetzen, umso besser kann EVA verhindert werden. Deswegen erscheint es ratsam, bereits während der Schwangerschaft, Kindheit und Jugend über die gesamte Lebensspanne bis zum älteren Menschen Lebensstilmaßnahmen konsequent umzusetzen.

Der körperlichen Aktivität kommt beim ADAM eine zentrale Bedeu-

tung zu. Aktiver zu werden beginnt bereits beim Unterbrechen des durchgehenden Sitzens am Arbeitsplatz, geht dann über die aktive Gestaltung des Weges zwischen Wohnung und Arbeitsplatz bis hin zum systematischen körperlichen Training. Für Ausdauertraining mit mindestens 10-minütigen Abschnitten ist makro- und mikrovaskulär auf zentrale und periphere Arterien ein positiver Effekt nachweisbar. Es ist sowohl moderates, kontinuierliches als auch umfangreduziertes, hochin-



Prof. Dr. Arno Schmidt-Trucksäss

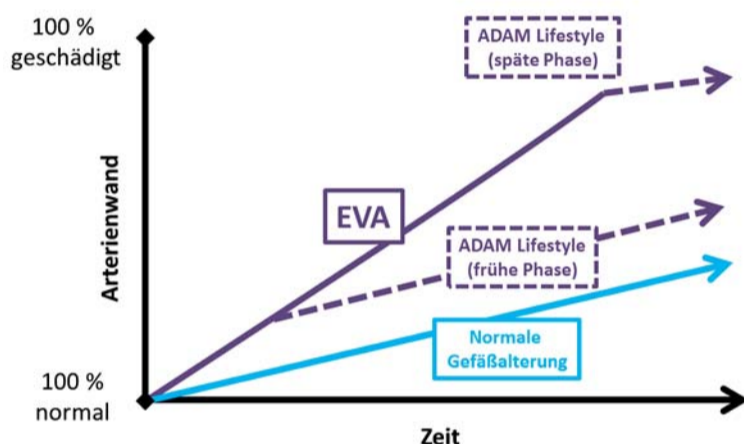


Abb. 1: Zeitverlauf des Early Vascular Aging (EVA) und des Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers (ADAM) zu einem früheren und einem späteren Zeitpunkt durch Verbesserung des Lebensstils (nach P. Nilsson und S. Laurent Hypertension 2009).

tensives Training (High Intensity Training = HIT) wirksam. Bei Letzterem scheint die Compliance in Anbetracht eines geringen Zeitaufwands und der teilweisen besseren subjektiven Tolerierbarkeit höher zu sein, weswegen sich diese Trainingsform zukünftig vermehrt etablieren könnte. Verbesserungen der Gefäßfunktion zeigen sich sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz, Diabetes als auch COPD. Bei der arteriellen Hypertonie sind gefäßrelaxierende Effekte des Ausdauertrainings nicht durchgängig nachweisbar. Krafttraining kann sich in Abhängigkeit von der Art der Durchführung positiv oder negativ auswirken. Um Kraftzuwachs zu erzielen und gleichzeitig sicher zu sein, ungünstige Auswirkungen des Krafttrainings vermeiden zu können, sollte einem intensiveren Krafttraining ein – gefäßrelaxierendes – Ausdauertraining direkt angeschlossen werden.

Der Verzicht auf das Rauchen ist nach mehreren Studien mit einer Verbesserung der arteriellen Elastizität verbunden. Gewichtsreduktion ist durchweg positiv mit Blick auf die mikro- als auch makrovaskuläre Gefäßelastizität zu sehen. Ein niedriger Salzkonsum wirkt sich günstig auf das arterielle Gefäßsystem aus, was auch für Fischöl nachgewiesen wurde. Unter den Genussmitteln ist eine Alkoholmenge bis 20 g und Kakao mit ansteigender Menge (Cave: Gewichtszunahme) gut für die arterielle Elastizität. Tee ist etwas besser als Kaffee mit Blick auf die Gefäßfunktion, ist aber lediglich das kleinere Übel.

Die Maßnahmen im Rahmen von ADAM zeigen auf struktureller Ebene meist erst nach Monaten bis Jahren Wirkung, während sich die Gefäßelastizität binnen Wochen bis Monaten positiv ändert. Zu den Pathomechanismen, die mit einem günstigeren Lebensstil verbunden sind, zählen zum Beispiel eine Reduktion des oxidativen Stress, die Minderung der Konzentration inflammatorischer Mediatoren wie IL-6 oder TNFalpha sowie die Zunahme der Scherkräfte im Gefäßsystem, die mit einer vermehrten Freisetzung bzw. höheren Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid einhergehen. Wie und bei wem (responder und non-responder) sich die aggressive Senkung der Modulatoren der Atherosklerose (ADAM) am besten umsetzen lässt und wirkt, ist Gegenstand aktueller Forschung.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss  
Universität Basel, Medizinische Fakultät  
Institut für Sport und Sportwissenschaften  
Birsstraße 320B  
4052 Basel, Schweiz  
arno.schmidt-trucksass@unibas.ch

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
14:30–16:00 Uhr  
Großer Saal, 1. OG

### PRESIDENTS SESSION

**Vaskuläres Altern – eine Geschichte von EVA zu ADAM**  
Vorsitz: T. Mengden (Bad Nauheim),  
H.-G. Predel (Köln)

## Vaskuläre Demenz

Rüdiger J. Seitz, Düsseldorf

**Zerebrale Durchblutungsstörungen können zu Hirninfarkten führen, wobei die Schwere und das räumliche Ausmaß der Ischämie die akute Schädigungsschwere bestimmen. Zerebrale Ischämien schädigen die großen aber auch die kleinen Hirnarterien. Besonders prekär sind die kleinen, sogenannten lakunären Hirninfarkte, da sie häufig strategisch wichtige Stellen in der weißen Hirnsubstanz betreffen und durch die Schädigung von Faserbahnen eine schlechte Erholungstendenz bedingen.**

Zerebrale Ischämien begünstigen darüber hinaus auch das Entstehen von chronischen Hirnveränderungen wie bei der Alzheimerschen Krankheit. Das Multiinfarkt-Syndrom, wiederholte lakunäre Hirninfarkte und seltene angeborene Erkrankungen wie die dominant-vererbte CADASIL-Erkrankung und das mitochondriale MELAS-Syndrom rufen typischerweise eine Demenz hervor. Man nimmt an, dass ungefähr 50 % der Demenzerkrankungen auf einer vaskulären Ursache beruhen. Aus großen Metaanalysen ist bekannt, dass sich bei ca. 20 % der Patienten mit einem Hirninfarkt eine Demenz findet und sich die Inzidenz einer Demenz im weiteren Verlauf von fünf Jahren verdoppelt.

### Klinik

Klinisch sind die Patienten mit einer vaskulären Demenz durch Episoden

mit gering ausgeprägten, zunächst reversiblen fokal-neurologischen Störungen, einem zunehmenden kognitiven Abbau, eine depressive Verstimmung und eine erhöhte Sedativa-Empfindlichkeit gekennzeichnet. Neuropsychologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Hirninfarkte besonders durch Störung der sogenannten Exekutiv-Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses, also Frontallappenschädigungen, gekennzeichnet sind. Eine zunehmende Demenz ist sogar ein Prädiktor für einen Tod innerhalb der kommenden zehn Jahre.

Die vaskulären Erkrankungen schädigen neben der Hirnrinde und den tiefen zerebralen Kernstrukturen besonders auch die weiße Hirnsubstanz. Sie können zu einer vaskulären Enzephalopathie führen, die mit in der Magnetresonanztomographie erkennbaren Marklagerveränderun-

gen einhergeht. Makro- und mikrovaskuläre Infarkte rufen unterschiedliche Genexpressionen hervor. Autopsisch konnte festgestellt werden, dass freie Radikale das Myelin schädigen und die Oligodendrozytenreife behindern. Die Veränderung der weißen Hirnsubstanz im Sinne einer Leukenzephalopathie ist, wie mit genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen werden konnte, durch eine Veränderung im Chromosom 17 gekennzeichnet.

### Risikofaktoren

Prädisponierend hierfür sind die vaskulären Risikofaktoren, nämlich die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus. Die hypertoniebedingten Hirnorganschäden sind durch einen Zirkelweg gekennzeichnet, in welchem der erhöhte Blutdruck von zentraler Bedeutung ist und zu einer herabge-



Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz

setzten Elastizität der großen Gefäße führt, die wiederum eine Blutdrucksteigerung unterhält. Außerdem treten mikrovaskuläre Schäden auf, die ebenfalls wiederum eine Steigerung des Blutdrucks bewirken. Entscheidend ist daher die Behandlung der arteriellen Hypertonie. Kürzlich ist gezeigt worden, dass eine antihypertensive Behandlung mit einer geringeren Ausprägung einer Demenz und weniger ausgeprägten histologischen Zeichen von alzheimerstypischen Hirngewebsveränderungen einhergeht als bei nichtbehandelten Hypertonikern. Besonders interessant war, dass die behandelten Hypertoniker auch viel weniger schwer betroffen waren, als nicht-behandelte Kontrollpersonen ohne antihypertensive Medikation. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, dass die arterielle Hypertonie möglicherweise unterdiagnostiziert ist, und dürfte auf die Bedeutung von Langzeitmessungen zum Nachweis von arterieller Hypertonie hinweisen.

### Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich auf die Verhinderung zerebraler Ischämien und einer konsekutiven Demenz und umfassen zum einen eine Risikoreduktion durch eine straffe antihypertensive

und antidiabetische Medikation. Desweiteren sind eine effektive medikamentöse Sekundärprävention eines Hirninfarkts und eine Verhaltensmodifikation des Patienten mit Nikotinabstinenz und regelmäßigem körperlichen und mentalen Training wichtig. Außerdem sollten antidementative Substanzen zum Einsatz kommen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz  
Neurologische Klinik  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Heinrich-Heine Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
seitz@neurologie.uni-duesseldorf.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
10:30–12:00 Uhr  
Kleiner Saal, EG

### BODO SCHWARZKOPFF MEMORIAL SYMPOSIUM

**Mikrovaskuläre Endorganschäden – von der Morphologie zur Therapie**

Vorsitz: M. J. Mulvany (Aarhus, Dänemark), M. Leschke (Erlangen)

## Neue Therapieoption Rho-Kinase-Hemmer

Olaf Grisk, Greifswald



Prof. Dr. Olaf Grisk

**Rho-Kinasen (ROCK) sind Enzyme, die chemische Modifikationen von Proteinen durch die Übertragung von Phosphatgruppen auf Serin- und Threoninreste katalysieren. Sie kommen in den Isoformen ROCK1 und ROCK2 vor. Im Gefäßsystem werden Rho-Kinasen in Gefäßmuskel- und Endothelzellen exprimiert und vermitteln zelluläre Signale vieler gefäßwirksamer Substanzen.**

Die Aktivierung der Rho-Kinasen steigert die Kalziumempfindlichkeit des kontraktiven Apparates der Gefäßmuskelzellen, hemmt die Freisetzung des endothelialen Vasodilators Stickstoffmonoxid und trägt zu Remodellierungsprozessen der Gefäßwand bei. Diese Effekte führen zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Selektive Rho-Kinase-Hemmung führt zur Gefäßerweiterung und zur Blutdrucksenkung. Rho-Kinase-Hemmer haben Eigenschaften, die die pharmakotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der arteriellen Hypertonie erweitern können. Funktionsstörungen der Nieren tragen wesentlich zur Pathogenese der arteriellen Hypertonie bei. Zu diesen Störungen gehört ein erhöhter renaler Gefäßwiderstand. Widerstandsgefäße einzelner Organkreisläufe unterliegen unterschiedlichen physiologischen Regelprozessen und sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber pharmakologischen Interventionen. Es ist derzeit kaum untersucht, ob Wider-

standsgefäße einzelner Organkreisläufe des Menschen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Rho-Kinase-Hemmern haben.

### Methoden

In dieser Studie wurde untersucht, ob renale Widerstandsgefäße besonders empfindlich auf pharmakologische Rho-Kinase-Hemmung reagieren. Für die Untersuchungen kamen ein kommerziell verfügbarer (Y27632) und ein von der Firma Sanofi-Aventis neu entwickelter, oral wirksamer Rho-Kinase-Hemmer (SAR407899) zum Einsatz. Es wurden isolierte Widerstandsarterien der Niere und des Thymus zweier vergleichbarer Patientenkollektive untersucht. Es wurde getestet, ob die Rho-Kinase-Hemmung die Vasokonstriktion bei Nierengefäßen stärker als bei Thymusgefäßen hemmt, und ob SAR407899 stärker wirksam ist als Y27632. Weitere Untersuchungen wurden an renalen und kardialen Widerstandsgefäßen von „Zucker diabetic fatty (ZDF) rats“, einem Modellorga-

nismus für das metabolische Syndrom, und von normotensiven, nichtdiabetischen Ratten durchgeführt. Für die Mehrzahl der Untersuchungen wurden die isolierten Widerstandsgefäße mit Endothelin-1 kontrahiert, da alle untersuchten Gefäßtypen nahezu übereinstimmende Reaktionen auf diese Substanz zeigten, was eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Effekte der Rho-Kinase-Hemmer ist.

### Ergebnisse

Die Vorbehandlung der Gefäße mit den Rho-Kinase-Hemmern führte zu der erwarteten Abschwächung der Endothelin-1-induzierten Vasokonstriktion. Es zeigte sich, dass die neu entwickelte Substanz SAR407899 die Vasokonstriktion renaler Widerstandsgefäße wesentlich stärker hemmte als bei Widerstandsarterien des Thymus (Abb. 1). Darüber hinaus führte die Rho-Kinase-Hemmung bei isolierten menschlichen renalen Widerstandsarterien zu einer nahezu vollständigen Hemmung der

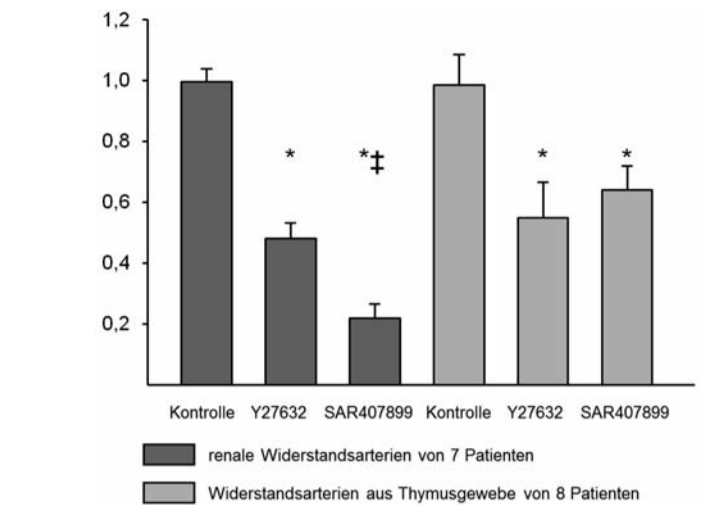


Abb. 1: Die maximale Endothelin-1-induzierte Vasokonstriktion humaner Widerstandsarterien wird durch Rho-Kinase-Hemmer im Vergleich zu Kontrollbedingungen reduziert (\*). Der Rho-Kinasehemmer SAR407899 (3 µmol/l) hemmt die Endothelin-1-induzierte Vasokonstriktion bei renalen Widerstandsgefäßen stärker als bei Widerstandsarterien des Thymus und wirkt an Nierengefäßen stärker als Y27632 (3 µmol/l) (†).

α1-Adrenorezeptor-stimulierten Vasokonstriktion. Bei Untersuchungen an Geweben von ZDF-Ratten zeigte SAR407899 wesentlich stärkere gefäßerweiternde Effekte bei renalen Widerstandsarterien als bei Koronararterien, was mit den an Patientengeweben erhobenen Daten gut übereinstimmt.

### Schlussfolgerungen

Diese Studie zeigt, dass renale Widerstandsgefäße eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Rho-Kinase-Hemmern haben. Aufgrund der besonderen Bedeutung eines erhöhten renalen Gefäßwiderstandes für die Pathogenese der arteriellen Hypertonie könnten Substanzen, die wie SAR407899 sehr effektiv den Gefäßtonus renaler Widerstandsarterien senken, neue Optionen für

die Behandlung der arteriellen Hypertonie bieten.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Olaf Grisk  
Institut für Physiologie  
Universitätsmedizin Greifswald  
Greifswalder Straße 11c  
17495 Karlsburg  
grisko@uni-greifswald.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. Nov. 2011  
14:30–16:00 Uhr  
Kleiner Saal, EG

**Experimentelle  
Hypertensiologie**  
Vorsitz: W. Bloch (Köln),  
M. Bader (Berlin)

## Magnesiumtherapie bei Grenzwerthypertonie

Klaus Kisters, Herne



Prof. Dr. Klaus Kisters

**Ein Magnesiummangel spielt bekanntlich bei der Pathogenese einer essenziellen Hypertonie eine wichtige Rolle. Nach zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre hat das Interesse an der Bedeutung von Magnesium bei Bluthochdruckpatienten deutlich zugenommen. Magnesium galt lange als das vergessene Ion.**

Pathophysiologisch ist der Calcium/Magnesium-Antagonismus via Calcium-Calmodulin-Komplex als wichtigster Faktor, der den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur bestimmt, oft genannt worden. Ebenso wurde in den letzten Jahren ein Natrium-Magnesium-Antiport an glatten Gefäßmuskelzellen beschrieben. TRMP6- und TRMP7-Kanäle haben in den letzten Jahren als eigenständige Magnesiumtransportkanäle Bedeutung erlangt. In diesem Zusammenhang erklärt sich, dass ein Magnesiummangel zu intrazellulär erhöhten Natrium- oder Calciumkonzentrationen führt. Ebenso resultiert dann bei einer Magnesiumgabe ein günstiger Effekt auf den Natrium- und Calciumausstrom aus der glatten Gefäßmuskelzelle.

In den letzten Jahren zeigten einige

Metaanalysen, dass eine orale Magnesiumtherapie dosisabhängig sich günstig sowohl auf den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck auswirken kann. Positive Effekte einer oralen Magnesiumtherapie sind insbesondere bei höheren Dosierungen zwischen 300 und 600 mg/d gut dokumentiert worden. Bei Grenzwerthypertonikern liegen bisher keine größeren Untersuchungen bezüglich einer Wirksamkeit einer oralen Magnesiummonotherapie vor.

### Methoden und Ergebnisse

In diesem Zusammenhang wurden in unserer aktuellen Untersuchung Plasma- und intrazelluläre Magnesiumkonzentrationen bei 18 unbehandelten Grenzwerthypertonikern und 35 unbehandelten gesunden Kontrollpersonen gemessen. Bei den

Grenzwerthypertonikern waren die intrazellulären Magnesiumspiegel (erythrozytär) statistisch signifikant niedriger ( $1,61 \pm 0,09$  mmol/l, Mittelwert  $\pm$  SD) als in der Kontrollgruppe ( $1,84 \pm 0,14$  mmol/l,  $p < 0,05$ ). Nach einer 12–15-wöchigen oralen Magnesiumsupplementierung mit 240–480 mg/Tag war der intrazelluläre Magnesiumgehalt statistisch signifikant in der Grenzwerthypertoniegruppe auf  $1,78 \pm 0,11$  mmol/l angestiegen ( $p < 0,05$ ). Bezüglich der Plasma-Magnesium-Konzentrationen bestand zwischen den normotensiven Kontrollpersonen und der Grenzwerthypertonie-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ( $0,87 \pm 0,13$  vs.  $0,83 \pm 0,17$  mmol/l). Der systolische und diastolische Blutdruck bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie normalisierte sich

nach einer oralen Magnesiumgabe (vor Therapie:  $147,6 \pm 8,5$  und  $87,2 \pm 4,4$  mmHg, nach Therapie:  $137,2 \pm 4,6$  und  $83,8 \pm 3,4$  mmHg,  $p < 0,05$ ). In einer Follow-up-Untersuchung des Patientenkollektivs der Grenzwerthypertoniker nach einer 18–21 Wochen durchgeführten Magnesiumtherapie wurde der Blutdruck mit  $135,8 \pm 4,8$  und  $82,9 \pm 3,6$  mmHg gemessen ( $p < 0,05$ ) und die Plasmamagnesiumwerte betragen  $0,91 \pm 0,29$  mmol/l.

### Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Grenzwerthypertonikern mit einem Magnesiummangel eine orale Supplementierung mit Magnesium einen positiven Effekt auf die Blutdruckhöhe und auch auf die Lebensqualität hat. Die Therapie mit Magnesium sollte in oben genannter höherer Dosierung und langfristig erfolgen. Die Beachtung von Magnesium sollte daher bei Grenzwerthypertonikern und Hypertonikern ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und Therapie sein. Unsere Daten belegen eindeutig die Notwendigkeit Magnesium bei Hypertonikern und Grenzwerthypertonikern zu bestimmen. Magnesium darf nicht länger das vergessene Ion bleiben. Magnesium ist ebenso kombinierbar mit den gängigen, in den Leitlinien der

Deutschen Hochdruckliga empfohlenen Antihypertensiva. Besonders bei Diuretika-Therapie sollte zusätzlich auf einen intakten Magnesiumhaushalt geachtet werden. Bei Patienten, die nicht nur an einer Hypertonie erkrankt sind, sondern auch an anderen internistischen Erkrankungen, die zu einem Magnesiummangel führen können, leiden, kann sich ein Magnesiummangel weiterhin verschlechtern. Als besonders ungünstig hat sich hierbei die Kombination Hypertonie und Diabetes mellitus und/oder Arteriosklerose erwiesen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Klaus Kisters  
Gesellschaft für Magnesiumforschung e.V.  
Medizinische Klinik I  
St. Anna-Hospital Herne  
Hospitalstraße 19  
44649 Herne  
kisters@annahospital.de

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 26. November 2011  
08:15–09:15 Uhr  
Marsiliussaal, EG

**Gesellschaft für  
Magnesiumforschung**  
Vorsitz: K. Kisters (Herne),  
A. Weigert (Tutzing)

# Noninvasive Bestimmung des zentralen Blutdrucks

Siegfried Wassertheurer, Wien

Mit der Aufnahme in die aktuellen ESH/ESC-Behandlungsrichtlinien für die arterielle Hypertonie ist die Pulswellenanalyse als „neue“ Methode in die Schlagzeilen gekommen. Doch woher kommt sie und wie ist die Verbindung zwischen Klassik und Moderne?

Hypertonie und Hyperlipidämie spielen bei der Risikostratifizierung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine bedeutende Rolle, wobei aber nur 40 % der koronaren Herzerkrankungen durch diese Risikofaktoren erklärt werden können. Um das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko zu erkennen, reicht die Blutdruckmessung alleine nicht aus. Ein Schlüssel zur Diagnoseoptimierung ist die Identifikation atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße, denn diese führen zu einer erhöhten Herzarbeit und Schädigung der Mikrostrukturen der Organe. Mit der Manifestation eines Organschadens steigt die Wahrscheinlichkeit eines dramatischen Herz-Kreislauf-Ereignisses bereits bei einem systolischen Wert über 130 mmHg.

Heute wird in der klinischen Praxis die Variation des arteriellen Pulses (z. B. gemessen an der A. brachialis oder A. radialis) in Form des systolischen oder diastolischen Blutdrucks genutzt. Die ursprünglichste Form der Betrachtung, nämlich jener einer periodisch oszillierenden Welle, die sich mit Hilfe der Arterien vom Herzen aus in Richtung der Organe ausbreitet, wurde bereits von Otto Frank im ausgehenden 19. Jahrhundert untersucht, aber in den letzten Jahrzehnten sowohl in Forschung als auch Praxis weitgehend ignoriert. Übrig geblieben sind also nur die Extremwerte, innerhalb jener sich die Welle bewegt! Was muss der Fachmann nun wissen, um aus der Puls-welle zusätzlichen Information herauslesen zu können?

## Die Entstehung und Gestalt der Welle

Die grundlegenden Eigenschaften der Pulswellen im geschlossenen kardiovaskulären System sind analog zu akustischen Wellen: Sie besitzen eine gewisse Frequenz, gemessen in Hertz (Schwingungen pro Sekunde, z. B. Bass oder Sopran) und Amplitude (Betrag), können verzögert/verzerrt (Phasenverschiebung), reflektiert (Echo) und folglich überlagert (Rückkoppelung), verstärkt (Trichter) oder gedämpft (Drossel) sein. Die Herzrate stellt die Grundschiwingung des Systems dar. Bei 60 Schlägen pro Minute entspricht dies 1 Schwingung pro Sekunde (1 Hertz), 180 Schläge pro Minute entsprechen dann 3 Hertz. Reflexionen, wie sie bei Verästelungen bzw. Kaliberänderungen des Gefäßbaums immer vorkommen und sonstige pathologische Störungen treten als Vielfache dieser Grundschiwingung in einem Bereich ab 4 Hertz auf. Hämodynamisch relevant sind Wellen bis ca. 15 Hertz. Druckwellen über 3 Hertz haben jedoch den gravierenden Nachteil, dass sie kaum mehr Blut durch die Gefäße transportieren, da die Masse des Blutes für so hohe Frequenzen bereits zu träge ist. Dies bedeutet: Betrachtet man nun eine bei 60 Schlägen pro Minute aufgezeichnete Puls-welle, so findet man daher keine harmonische sinusartige Welle mit 1 Hertz vor, sondern eine Summation von vorwärts- und rückläufiger Wellen unterschiedlicher Frequenzen. Nimmt der Anteil hoher Frequenzen (>3 Hz) zu, steigt der Blutdruck ohne die Versorgung zu verbessern!

Die Form und Geschwindigkeit mit der sich die Wellen, unabhängig von ihrer Frequenz, durch die Gefäße bewegen, hängt primär von Durchmesser und Elastizität des jeweiligen Gefäßabschnitts ab und ändert sich sukzessive. Um diese Veränderungen der Pulswellengestalt formal zu quantifizieren, können sogenannte Transferfunktionen eingesetzt werden.

Wie der periphere Blutdruck unterliegt auch der aortale Blutdruck einem zirkadianen Rhythmus, der nun auch mit klassischer Manschette (Mobil-O-Graph 24h PWA, IEM, Stolberg) gemessen werden kann. Es zeigt sich, dass sich diese deutlich voneinander unterscheiden, sowohl beim jungen gesunden Menschen, als auch im pathologischen Fall. Die Abbildungen 1–3 verdeutlichen dies exemplarisch.

## Die klinische Konsequenz

Greift man nun pharmakologisch ein, so gelten unter anderem folgende grundlegenden Beziehungen: Primär auf die Vorlast ausgerichtete Wirkstoffe verändern die Form der Puls-welle kaum, da sie entweder die Fundamentalfrequenz (<3 Hz) des Systems selbst (z. B. Beta-Blocker), oder deren Amplitude (z. B. Diuretika) ändern. Nachlast orientierte Substanzen (z. B. ACEI, ARB, CCB, NTG) greifen wiederum primär die höheren Frequenzbereiche (>3 Hz) an und verändern die Pulswellenform teilweise dramatisch. A priori ist jedoch nicht vorherzusagen, wie stark der Effekt im Einzelfall genau sein wird und ob er peripher wie zen-



Mag. Dr. Siegfried Wassertheurer

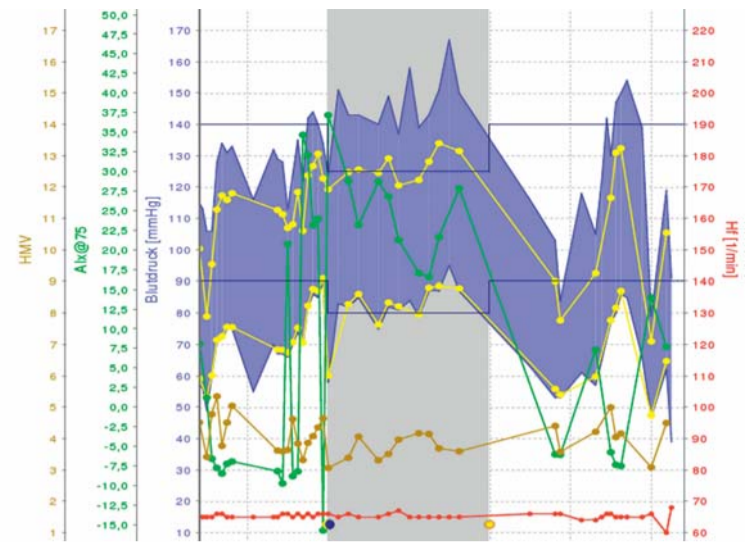


Abb. 3: Riser – nächtliche Blutdruckerhöhung. Das Tagesprofil entspricht primär jenem eines normotensiven Probanden, es fällt aber auf, dass de facto keine Herzratenvariabilität (rot) gemessen wird und die Reflektionen (grün) für ein Tagesprofil auf sehr niedrigem Niveau sind. Mit Beginn der Liegeposition steigen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in Aorta und Brachialis und folglich auch der Mittelwert. Das bedingt eine Erhöhung des SV bzw. HZV. Um dieser entgegenzuwirken, kann entweder die Herzrate gesenkt und/oder der periphere Widerstand erhöht werden. In diesem Fall bleibt das HZV über 24 Stunden in etwa gleich. Da bei diesem Patienten scheinbar keine autonome Herzratenabsenkung möglich ist, muss der Kreislauf peripher schließen. Dies kompensiert zwar den Lageeffekt beim Schlagvolumen, führt jedoch zum unerwünschten Anstieg von Systole/Diastole sowie Reflektionen in der Nacht. Des Weiteren ist zu beobachten, dass die systolische Amplifikation von peripher nach zentral in diesem Falle zunimmt. Durch das Aufstehen beginnt der hydrostatische Druck sich wieder bemerkbar zu machen und der Rückfluss zum Herzen nimmt ab. Die Kraft des hydrostatischen Drucks sorgt für die entsprechende Scherung. Mit Tagesbeginn normalisiert sich daher das Bild wieder.

Tab. 1: Studien klassifiziert nach dem Effekt auf den zentralen und peripheren Blutdruck und der Veränderung im Verhältnis zueinander (nach: Curr Pharm Des 2009; 15: 272–89).

Wirkstoffklasse (Anzahl vgl. Studien)	Blutdruckreduktion aortal größer als peripher (positiv/neutral/negativ)	Veränderung des Verhältnisses zwischen zentralem und peripherem Pulsdruck
Diuretika (4)	0/2/2	neutral/Abnahme
Beta-Blocker (6)	0/6/0	Abnahme
ACE-Hemmer (11)	8/1/2	Zunahme
AR-Blocker (4)	2/0/2	Zunahme/neutral
Kalzium-Antagonisten (3)	2/0/1	Zunahme/neutral
Nitrate (3)	3/0/0	Zunahme

tral gleich ausfällt (Tab. 1). Dies hängt natürlich vom jeweiligen Herzzeitvolumen, von der Gefäßelastizität, vom Abstromwiderstand und dem Tagesrhythmus ab. Und genau hier kann die Pulswellenanalyse jetzt mit einfachen, nichtinvasiven Mitteln Einblick und Hilfestellung geben, um einerseits den hämodynamischen Status besser zu erfassen und andererseits möglicherweise effektiver Therapien zu können.

## KORRESPONDENZADRESSE

Mag. Dr. Siegfried Wassertheurer  
AIT Austrian Institute of Technology GmbH  
Donau-City-Straße 1  
1220 Wien, Österreich  
siegfried.wassertheurer@ait.ac.at

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
12:15–13:00 Uhr  
Marsiliussaal, EG

„How to... Session“:  
Wie bestimme ich nichtinvasiv den zentralen Blutdruck?  
Vorsitz: M. Hausberg (Karlsruhe)

## INFO

Das umfangreiche MedReport-Archiv im Internet:  
[www.medreports.de](http://www.medreports.de)

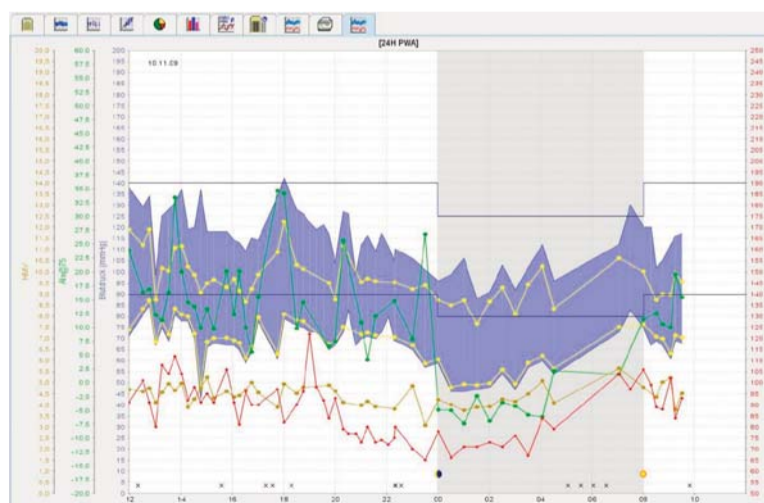


Abb. 1: Dipper – nächtliche Blutdruckabsenkung. Beim gesunden Probanden ist der systolische aortale Blutdruck (gelb) am Tag deutlich niedriger als jener an der A. brachialis (blau). Der Anteil der Reflektionen (grün) entspricht dem Altersmittelwert. Der aortale Pulsdruck ist deutlich niedriger als jener am Oberarm. Mit Beginn der Nacht setzt die Absenkung der hämodynamischen Parameter ein. Dies ist primär auf die Lageänderung beim Schlafen und die verringerte Aktivität zurückzuführen. Dementsprechend fällt auch der Anteil der Reflektionen (grün) signifikant. Die Absenkung betrifft im Trend sowohl die aortalen Werte für Systole und Diastole (gelb) als auch die peripheren Drücke (blau). Jedoch fällt der periphere systolische Druck stärker als der aortale systolische Druck. Die sogenannte aortal/brachiale Amplifikation nimmt also ab. Diese Verringerung des Abflusswiderstands hat ein Steigen des Schlagvolumens und folglich einen moderaten Anstieg des zentralen Pulsdrucks als Konsequenz. Das Herzzeitvolumen verringert sich meist moderat, da die eintretende Herzratenabsenkung den SV-Effekt überkompensiert.

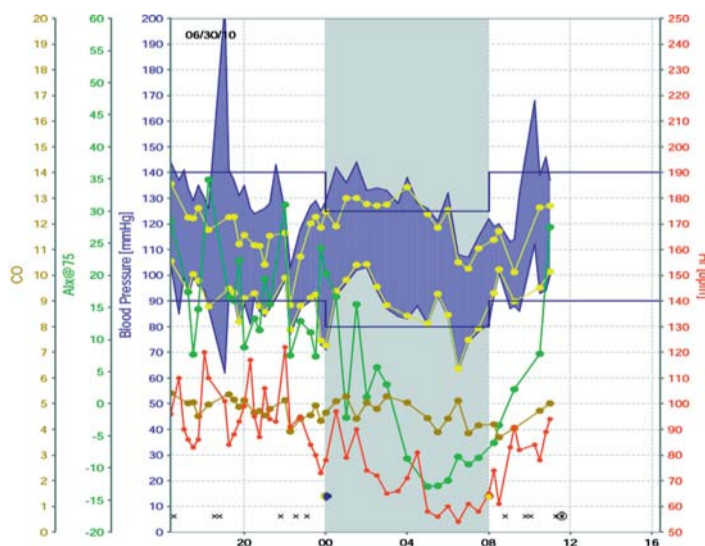


Abb. 2: Non-Dipper – verminderte oder fehlende nächtliche Blutdruckabsenkung. Das Tagesprofil entspricht jenem des „Dipper“. Die Nachtabsenkung scheint nicht voll einzusetzen. Zwar beginnt sich sowohl die Herzrate als auch der Reflektionsindex (grün) abzusinken, jedoch bleiben sowohl das aortale als auch das periphere Blutdruckbild noch auf Tagesniveau. Auffällig ist, dass sich das Herzzeitvolumen anfänglich nicht absenkt. Die Erhöhung des Schlagvolumens (und aortalen Pulsdrucks) durch die Liegeposition kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht durch die Herzratenabsenkung kompensiert werden. Gegen drei Uhr früh beginnt das arterielle System zu entspannen. Erst am Ende der Nacht ist der „Normalzustand“ erreicht. Die peripheren Drücke sind abgesenkt und haben sich den zentralen Drücken angepasst. Das HZV ist leicht abgesenkt und Reflektionen sowie Herzrate sind auf das übliche Niveau eingeschwungen.

## Prävention und Therapie bei Hypertonie

# Sonnenlicht

Rolfdieter Krause et al.\*, Berlin



Dr. Rolfdieter Krause

**Positive Wirkungen von Sonnenlicht für die Gesundheit sind seit über 6000 Jahren aus Ägypten überliefert, und diese sind auch in das „Corpus Hippokratikum“ aufgenommen. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde epidemiologisch belegt, dass auch für die Blutdruckregulation saisonale Schwankungen vorliegen, und dass die Hypertonie-Inzidenz nicht nur im Winter, sondern auch in höheren Breitengraden häufiger ist. Auch Kälte scheint die Blutdruckregulation negativ zu beeinflussen. In der Zusammenschau spricht vieles dafür, dass Sonnenmangel einen negativen Einfluss auf die Blutdruckregulation haben könnte.**

Neben Diskussionen über Einflüsse einer temperaturabhängigen Vasokonstriktion wurde in teilweise primären Osteoporosestudien auch ein Einfluss des Vitamin-D-Status beobachtet. Unsere Fragestellung war deshalb, wie weit der Vitamin-D-Metabolismus auf die Blutdruckregulation wirksam ist, und ob es Unterschiede zwischen der nativen Vitamin-D-Synthese über die Haut und einer oralen Substitution von Cholecalciferol gibt.

### Methoden

Dazu wurden 64 (42 % weibliche) Probanden in Alter zwischen 36–68 (Median 57 J.) Jahren mit unbehandelter Hypertonie Stadium 1 nach Screening mit 24-Stunden-ABPM in zwei Gruppen randomisiert. Diese beiden Gruppen wurden dann verblindet bestrahlt je zweimal wöchentlich über zehn Wochen entweder mit einem sonnenähnlichen (3,35 %) UVB-Spektrum plus Placebo oder mit einem praktisch reinen (0,1 % UVB) UVA-Spektrum plus jeweils 10.000 IE Cholecalciferol. Die 24-Stunden-ABPM wurden nach den 10 Wochen Intervention sowie nach 4 Wochen Follow-up ohne Interventionen kontrolliert.

Die eingesetzten Sonnenbänke waren zuvor spektralradiometrisch vermessen worden und hatten eine MED

(minimal erythemwirksame Dosis) für Hauttyp II von 10 Minuten; es wurde begonnen mit 70 % dieser MED<sub>II</sub> entsprechend 163 Joule/m<sup>2</sup>. Die Bestrahlungsdosis wurde unter Symptombefreiheit bei jeder Sitzung um 10 % gesteigert; das Schema bei der mit UVA bestrahlten Gruppe wurde wegen der Verblindung identisch gehalten. So erreichten die UVB-Gruppe kumulativ 9272 Joule/m<sup>2</sup> entsprechend 37,1 MED<sub>II</sub> und die UVA-Gruppe kumulativ 3750 Joule/m<sup>2</sup> entsprechend 15,0 MED<sub>II</sub>.

Die mittleren erythemwirksamen Bestrahlungsdosen lagen damit für die UVB-Gruppe bei 3,95 MED<sub>II</sub>, für die UVA-Gruppe bei 0,41 MED<sub>II</sub>.

### Ergebnisse

Unter der UVB-Bestrahlung stiegen die Blutspiegel von Calcidiol [25(OH)D<sub>3</sub>] nach 10 Wochen Intervention um 37 % an, und lagen nach 4 Wochen Follow-up noch um 26 % über dem Ausgangswert. Bei der UVA-/Cholecalciferol-Gruppe betrug der interventionsbedingte Anstieg 41 %, und nach 4 Wochen Follow-up noch 37 %. In beiden Gruppen lagen damit die Calcidiol-Blutspiegel um bzw. über 40 µg/L, was heute als günstiger Bereich für die systemischen oder pleiotropen Vitamin-D-Wirkungen angesehen wird. Die Blut-

spiegel von Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) dagegen lagen in der UVB-Gruppe nach den 10 Wochen Bestrahlung um 14 % niedriger, bei der UVA-Gruppe um 9 %; nach 4 Wochen Follow-up war der Calcitriol-Blutspiegel unter UVB um 19 % niedriger, unter UVA/Cholecalciferol um nur 5 % gegenüber den Ausgangswerten. Die stets im Normalbereich liegenden Parathormon (PTH)-Blutspiegel sanken bei beiden Gruppen identisch um maximal 22 %; keine Änderungen fanden sich in beiden Gruppen bei den Calcium-Blutspiegeln.

Die 24-Stunden-ABPM-Gesamtwerte fielen bei der UVB-Gruppe im Median systolisch um –5 mmHg, diastolisch um –2,5 mmHg, und blieben über das 4-wöchige Follow-up konstant erniedrigt; Responderraten nach 10 Wochen Intervention 62 %, nach Follow-up 66 %. Bei der UVA/Cholecalciferol-Gruppe fanden sich zwar auch 52 % bzw. 45 % Responder, jedoch stiegen die 24-Stunden-ABPM-Werte im Median um +2/+1 mmHg nach 10 Wochen bzw. +0,5/+1,5 mmHg nach Follow-up (nicht signifikant) an. Die Gruppendifferenzen waren für den diastolischen Blutdruck zu beiden Kontrollzeitpunkten für 24-Stunden-Gesamt- und die Tageswerte statistisch signifikant (p<0,05), systolische 24-Stunden-Gesamt- und

Tageswert-Differenzen nach Follow-up jeweils p=0,07.

Identische 24-Stunden-Blutdrucksenkungen sahen wir bereits in einer früher durchgeführten Studie (Lancet 1998; 352: 709-10) für die UVB-Gruppe im alleinigen Vergleich mit UVA-Bestrahlung. Auch bei dieser Studie haben die seriellen suberythematischen Expositionen mit einem sonnenähnlichen Lichtspektrum zu einer effektiveren Blutdrucksenkung geführt als die orale Substitution von Cholecalciferol, obgleich unter beiden Bedingungen vergleichbare Anstiege und Blutspiegel von Calcidiol erreicht wurden. Interessanterweise waren die Blutspiegel des hormonal wirksamen Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol unter der sonnenähnlichen UV-Exposition um 5 % und nach Follow-up statistisch signifikant sogar um 14 % stärker abgefallen im Vergleich zur der UVA/Cholecalciferol-Gruppe. Dies bestätigt einerseits den negativen Feedback-Steuerungsmechanismus zwischen Calcidiol und Calcitriol, andererseits kann es als ein Hinweis auf eine vermehrte extrarenale Synthese unter und nach UVB-Exposition gewertet werden. Denn bei natürlicher kutaner Vitamin-D-Synthese werden nahezu 100 % an das Vitamin-D-bindende Protein (DBP) gebunden, und somit kann auch mehr Calcidiol an den Zielzellen autochton zu Calcitriol umgewandelt werden. Parallele Messungen der Enzymaktivitäten der 25-Vitamin-D-Hydroxylase [25(OH)ase] an Hautbiopsien bei Subgruppen der Probanden (n=6/6) zeigten einen Anstieg der 25-OHase-Aktivität unter UVB-Bestrahlung von 2,6 vs. 1,9 unter UVA (p=0,026). Über den zellulären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) vermittelt reduziert Calcitriol z. B. die Renin-Aktivität; ebenfalls VDR-vermittelt wird andererseits die Expression von Zytokinen verstärkt, was auch anti-atherosklerotische Effekte positiv beeinflusst.

Unter Sonnenlichtexposition werden

als weitere blutdrucksenkende Mediatoren genannt eine NO-Freisetzung in der Haut sowie eine Vasodilatation der Hautgefäße durch die direkte intrakutane Calcitriolsynthese und zusätzlich auch durch den Infarot-Anteil der Sonnenstrahlung. Darüber hinaus hat UV-Exposition positive Wirkungen auf die plasmatischen und zellulären Komponenten des antioxidativen Systems.

### Fazit

Regelmäßige dem Hauttyp angepasste Sonnenlichtexpositionen scheinen somit als eine weitere nicht-medikamentöse Maßnahme geeignet zu sein in der Prävention und auch Therapie der hypertensiven Blutdruckdysregulation und auch ihrer Langzeitfolgen wie Atherosklerose oder Niereninsuffizienz.

\* Weitere Autoren: Rolfdieter Krause<sup>1/2</sup>, Jeanette Dobberke<sup>1</sup>, Rainer Stange<sup>1</sup>, Werner Hopfenmüller<sup>1/3</sup>, Heinrich Kaase<sup>4</sup>, John N. Flanagan<sup>5</sup>, Michael F. Holick<sup>5</sup>  
(1) AG Heliotherapie / Abt. f. Klinische Naturheilkunde – Charité Universitätsmedizin Berlin; (2) KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Nierenzentrum Berlin-Moabit; (3) Inst. f. Biometrie Charité – Universitätsmedizin Berlin; (4) Inst. f. Lichttechnik, Techn. Universität Berlin; (5) Vitamin D, Skin, and Bone Research Laboratory, Boston University School of Medicine, Boston, MA/USA

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Rolfdieter Krause  
KfH Nierenzentrum Moabit  
Turmstraße 20 A  
10559 Berlin  
rolfdieter.krause@kfh-dialyse.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. Nov. 2011  
13:15–14:15 Uhr  
Marsiliussaal, EG

### Sitzung: Prävention und Lifestyle

Vorsitz: K. Brockmeier (Köln),  
J. Latsch (Köln)

## Bei Hypertonie

# Primordiale Prävention

Martin Middeke, München

**Die Prävention der arteriellen Hypertonie hat, auch mit Blick auf andere Volkskrankheiten, Modellcharakter. Eine medikamentöse Therapie verhindert im Sinne der Primärprävention die Folgekrankheiten wie Schlaganfall, Nieren- oder Herzversagen. Nichtmedikamentöse Maßnahmen, wie mediterrane Ernährung, Reduktion des Kochsalzkonsums, kaliumreiche Kost, ein normales Körpergewicht, viel Bewegung, wenig Alkohol und der Verzicht auf das Rauchen, verhindern die Entwicklung einer manifesten Hypertonie und deren Organkomplikationen.**

Primordiale Prävention ist das Gebot der Stunde, um die Kinder und Jugendlichen vor belastenden Krankheiten im Erwachsenenalter zu bewahren. Hierzu bedarf es vermehrter Anstrengungen aller Beteiligten. Die Politik muss entsprechende Signale setzen. Ohne die drei V (Verhältnis- und Verhaltensprävention, Verursacherprinzip) kann Prävention nicht wirklich funktionieren und ohne Prävention kann ein modernes Gesundheitssystem nicht funktionieren. Primordiale Prävention ist die

beste Investition in die Zukunft und Gesundheit der Kinder.

### Die vier Ebenen der Prävention Primordiale Prävention

Die Verhütung von Risikofaktoren bei Gesunden: z. B. die Verhütung der Manifestation von Hypertonie, Diabetes, metabolischem Syndrom usw. bei Kindern aus genetisch disponierten Familien und bei übergewichtigen und bewegungsarmen Kindern. Ziel: Verhütung der Entwicklung und Manifestation von Risikofaktoren.

**Beispiel Hypertonie:** niedriger Kochsalz- und erhöhter Kaliumkonsum im Kindesalter können neben normalem Körpergewicht den Blutdruckanstieg im Erwachsenenalter vermindern.

### Primärprävention

Behandlung der manifesten Risikofaktoren, um den Gesundheitszustand zu verbessern und die Entstehung von Krankheiten zu vermeiden, z. B. durch antihypertensive Behandlung, Nikotinentzug, Cholesterin-

senkung, Gewichtsabnahme usw.

**Ziel:** Verringerung der Zahl von Neuerkrankungen.

**Beispiel Hypertonie:** Verhinderung hypertensiver Organschäden (hypertensive Herzerkrankung, Niereninsuffizienz u. a.) durch medikamentöse antihypertensive Therapie und nichtmedikamentöse Maßnahmen.

### Sekundärprävention

Behandlung einer Erkrankung möglichst in einem frühen Stadium, z. B. bei bekannter Arteriosklerose, linksventrikulärer Hypertrophie, KHK u. a., um ein Fortschreiten zu verhindern, bzw. eine Regression herbeizuführen.

**Ziel:** Chronifizierung, Unheilbarkeit oder Behinderung verhindern.

**Beispiel Hypertonie:** Blutdrucksenkung auf individuelle Zielwerte, z. B. bei hypertensiven Diabetikern, um die Progression einer Niereninsuffizienz zu verhindern.

### Tertiärprävention

Verhinderung einer Verschlechterung oder eines erneuten Ereignisses

z. B. Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und andere Folgeschäden.

**Ziel:** Verringerung oder Beseitigung von (weiteren) Folgeschäden.

**Beispiel Hypertonie:** Durch eine intensive antihypertensive Medikation und Einstellung auf einen individuellen Zielblutdruck soll eine erneuter Schlaganfall oder eine erneute kardiale Dekompensation verhindert werden.

### Die drei V der Prävention

#### Verhältnisprävention

Die Verhältnisprävention oder strukturelle Prävention zielt ab auf die Veränderung der Verhältnisse, z. B. in Kindergärten und Schulen, am Arbeitsplatz und in öffentlichen Einrichtungen. Die Verhältnisse sollen durch Rahmenbedingungen so gestaltet werden, dass eine gesunde Lebensweise ermöglicht wird (z. B. gesunde Ernährung und mehr Bewegung, Schulsport und Gesundheitsthemen im Unterricht) und Schädigungen vermieden werden (z. B.

# Retinale Gefäßveränderungen bei der arteriellen Hypertonie

Georg Michelson, Erlangen



Prof. Dr.  
Georg Michelson

**Die Untersuchung der Netzhautgefäße ist nützlich für das Verständnis der Assoziation zwischen mikrovaskulären Veränderungen und Hypertonus. Retinale Veränderungen sind verknüpft mit dem Schweregrad von Hypertonus und Diabetes. Eine digitale Dokumentation der mikroangiopathischen Befunde und eine quantitative Beschreibung der retinalen Arteriolen stellt eine wichtige medizinische Information für die Einschätzung der Blutsdrucksituation und das Gefäßrisiko dar.**

Bestimmte Veränderungen der retinalen Gefäße wie Verengung der retinalen Arteriolen und arteriovenöse Kreuzungszeichen korrelieren mit chronisch erhöhtem Blutdruck, systemischen Entzündungsmarkern und endothelialer Dysfunktion.

## Prognose

Longitudinalstudien mit hohem Evidenzgrad zeigen, dass retinale Mikroangiopathien die Auftretenswahrscheinlichkeit von zerebrokardiovaskulären Ereignissen unabhängig von traditionellen Risikofaktoren prognostizieren. Verengungen der retinalen Arteriolen sind assoziiert mit den aktuellen und vor Jahren gemessenen Blutdruckwerten. Darüber hinaus können vorliegende retinale Mikroangiopathien die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in Personen, die als Nicht-Hypertoniker definiert worden sind, vorhersagen. Die Dokumentation der mikroangiopathischen Befunde der Retina und die quantitative Beschreibung retinaler Gefäße sind wichtige medizinische Informationen für die derzeitige oder zukünftige Blutsdrucksituation und die Gefäßrisikoeinschätzung.

## Neue Techniken

Neue Techniken, wie die Scanning-Laser-Doppler-Flowmetrie (Abb. 1) oder die Optical-Coherence-Tomographie erlauben nun eine morphologische Untersuchung der retinalen Gefäße in höchster Auflösung. Durch

die Bestimmung der „Wall-to-Lumen-Ratio“ können Veränderungen der retinalen Gefäßwand nach Medikamentengabe oder bei vaskulären Erkrankungen bestimmt werden. Wir fanden, dass retinale Gefäßwände bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen signifikant verdickt sind.

## Endotheliale Dysfunktion

Die Kenntnis einer endothelialen Dysfunktion ist für viele Gefäßerkrankungen von überragender Bedeutung. Die Messung der Lichtflicker-induzierten Vasodilatation der retinalen Gefäße ist ein Maß für die endotheliale Gefäßfunktion.

Flickerlicht stimuliert die Stickoxidfreisetzung in der Retina (neurovasculäre Kopplung). Durch Messung der kapillären Durchblutung vor und während Flickerlicht kann auf die endotheliale Funktionsfähigkeit geschlossen werden.

## Regression

Sehr große klinische Fallserien zeigen, dass die Regression retinaler Mikroangiopathien gleichzeitig mit der Normalisierung des Bluthochdrucks auftritt. Die DIREKT-Studie konnte darstellen, dass AT1-Inhibitoren bei Diabetikern unabhängig vom antihypertensiven Effekt zu einer Regression von Mikroangi-

pathien führen können. Wir konnten zeigen, dass AT1-Inhibitoren die endotheliale Dysfunktion bei jungen Hypertonikern verbessert.

## Telemedizin

Traditionsgemäß diagnostizierten früher Neurologen, Internisten und Allgemeinärzte bei Hypertonikern retinale Mikroangiopathien durch direkte Ophthalmoskopie. Durch Telemedizin kann nun tele-augeärztlich und ortsunabhängig mittels digitaler Fundusphotographie und computerassistierter Bildanalyse der Grad einer Mikroangiopathie von retinalen Arteriolen bestimmt werden.

Mit der telemedizinischen Untersuchungstechnik „TalkingEyes“ wurde diese Methode außerhalb von augenärztlichen Untersuchungsräumen machbar. Die tele-augeärztliche Befundung verbessert in der Regel die antihypertensive Therapie und führt zu einer Früherkennung von schlecht eingestellten Hypertonikern.

## Referenzbilder

Seit kurzem werden im frei zugänglichen Atlas of Ophthalmology ([www.atlasophthalmology.com](http://www.atlasophthalmology.com) → Hypertensive Retinopathie) klinische Beispielbilder der einzelnen Stadien der retinalen Mikroangiopathie

dargestellt. Die Referenzbilder zeigen normale retinale Gefäße, fokale Einengungen, generalisierte Einengungen, Mikroinfarkte und retinale Blutungen bei Hypertonikern. Abbildung 2 zeigt einen typischen Mikroinfarkt der Netzhaut bei einem 54-jährigen Mann mit seit 20 Jahren therapiertem Hypertonus. Die laufende Therapie war nicht ausreichend und führte zu einem Mikroinfarkt.

## Fazit

Zusammenfassend besteht Evidenz, dass (1) die Hypertonie frühe Veränderungen der retinalen Gefäße hervorruft, (2) retinale Gefäßveränderungen sehr gut optisch zugänglich sind, (3) sie telemedizinisch beurteilt werden können und (4) retinale Gefäßveränderungen Risikoindikatoren für Neurodegenerationen und kardiale Erkrankungen darstellen. Die retinalen Blutgefäße sind optisch leicht zugänglich und bieten damit eine einzigartige Möglichkeit, die Effekte des Bluthochdrucks auf die Mikrozirkulation in vivo zu beobachten. Die derzeitigen Technologien ermöglichen die Veränderungen von retinalen Gefäßen präzise zu bestimmen und verbessern damit das Verständnis der Ätiologie, der Wirkung und der Therapie des arteriellen Hypertonus.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Georg Michelson  
Augenklinik mit Poliklinik  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
[georg.michelson@uk-erlangen.de](mailto:georg.michelson@uk-erlangen.de)

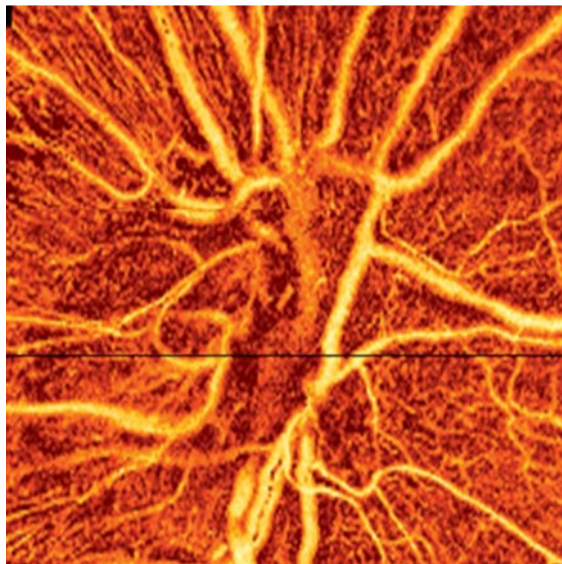


Abb. 1: Perfusionbild der Papillenregion, aufgenommen mittels Scanning-Laser-Doppler-Flowmetrie, zeigt die retinale Mikrozirkulation im Bereich der Papille.



Abb. 2: Typischer Mikroinfarkt der Netzhaut bei einem 54-jährigen Mann mit seit 20 Jahren therapiertem Hypertonus (aus [www.atlasophthalmology.com](http://www.atlasophthalmology.com)).

FORTSETZUNG VON SEITE 7  
**Primordiale Prävention der Hypertonie**

Nikotin, schlechtes Essen, Bewegungsmangel). Hierbei kommt es zwangsläufig zu Konflikten zwischen wirtschaftlichen und gesundheitlichen Interessen.

## Verhaltensprävention

Die Verhaltensprävention oder personale Prävention zielt ab auf einen gesunden Lebensstil des Einzelnen, Meidung gesundheitsschädlichen Verhaltens, Förderung gesunder Verhaltensweisen mittel Information und Motivation.

Für Kinder spielt die Gesundheitsbildung im Elternhaus, im Kindergarten und in der Schule eine wichtige Rolle. Hypertensive Eltern können im Sinne der primordialen Prävention die Hochdruckentwicklung bereits bei ihren Kindern vermeiden.

## Verursacherprinzip

Erkennung und Benennung der wichtigsten verantwortlichen Verursacher. Zuschreibung der Verantwortung und konsequente Besteuerung krankheitsfördernder und verursachender Produkte wie Zigaretten, Dickmacher wie Limonade, Fastfood, Computerspiele usw. Vorreiter in dieser Hinsicht ist Dänemark, das kürzlich als erstes Land weltweit eine Steuer auf gesättigte Fette in Nahrungsmitteln eingeführt hat. Dem Verursacherprinzip stehen natürlich massive Lobbyinteressen entgegen.

Menschen, die nachweislich etwas für die Erhaltung ihrer Gesundheit tun, z. B. im Sportverein aktiv tätig sind, regelmäßig Sport betreiben, regelmäßig ein Gymnastikstudio besuchen, Normalgewicht halten bzw. Übergewicht reduzieren usw. sollten einen Bonus bei ihrer Versi-

cherung erhalten. Der Bonus muss sich in einer Senkung des Kassenbeitrags niederschlagen. Damit wird gleichzeitig ein Malus für diejenigen, die nichts tun, in Kauf genommen.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Middeke  
Hypertoniezentrum München HZM®  
Dienerstraße 12, 80331 München  
[martin.middeke@gmx.de](mailto:martin.middeke@gmx.de)

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
16:30–17:30 Uhr  
Marsiliusaal

**Sitzung der Sektion  
Versorgungsforschung  
Prävention der Hypertonie**  
Vorsitz: M. Middeke (München),  
M. Stimpel (Püttlingen)

## ANKÜNDIGUNG

6. bis 8. Dezember 2012 in Berlin

**36. Wissenschaftlicher Kongress  
der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® –  
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und  
Prävention**

## KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher  
Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel

[www.hypertonie-2012.de](http://www.hypertonie-2012.de)



# Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Augenerkrankungen

Carl Erb, Berlin

**Die arterielle Hypertonie ist für eine Reihe akuter wie auch chronischer Augenkrankheiten ein entscheidender Risikofaktor. Dabei gehen die akuten Ereignisse meistens mit einer erheblichen Sehverschlechterung bis hin zu einer Erblindung einher.**

Typische Krankheitsbilder mit sehr enger Assoziation einer oft ungenügend eingestellten arteriellen Hypertonie stellen der retinale Venenverschluss, der retinale Arterienverschluss und die nicht-arteriitische, ischämische Optikusneuropathie dar. Sie stellen ophthalmologische Notfallsituationen dar, in denen die erhöhte Blutdrucklage häufig erstmals nachgewiesen wird. Der direkte therapeutische Ansatz dieser akuten okulären Perfusionsstörungen liegt deshalb in der optimalen Einstellung der zugrundeliegenden internistischen Erkrankungen.

Weiterhin besteht ein erheblicher Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die chronischen Augenkrankheiten diabetische Retinopathie, primäres Offenwinkelglaukom und altersbedingte Makuladegeneration. Wegen deren weitreichender gesundheitsökonomischer Bedeutung sollen sie ebenfalls genauer besprochen werden.

## Arterielle Hypertonie und diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist in den Industrieländern die Hauptursache für neu auftretende Erblindungen. Nach zwanzig Jahren haben circa 90 % aller Diabetiker eine Retinopathie. Sie ist eine Mikroangiopathie des Auges mit Befall der präterminalen Arteriolen, der Kapillaren und der postterminalen Venen.

Die arterielle Hypertonie führt beim Diabetes mellitus zu einer signifikant erhöhten Prävalenz der diabetischen Retinopathie. Sie beschleunigt deren Progression, indem es zu einem vorzeitigen Zusammenbrechen der retinalen Autoregulation kommt und im Verlauf mit dem Vorliegen einer proliferativen diabetischen Retinopathie assoziiert ist.

## Arterielle Hypertonie und primär chronisches Offenwinkelglaukom

Das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG) ist durch eine Kombination von individuell erhöhtem intraokulärem Druck, morphologisch veränderter Papillenexkavation und pathologischen Skotomen im Gesichtsfeld durch einen Untergang retinaler Ganglienzellen gekennzeichnet. Charakteristisch sind der offene Kammerwinkel und das Nicht-Vorliegen zusätzlicher Augenkrankheiten.

Neben anderen haben vor allem vasculäre Risikofaktoren einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf eines primären Offenwinkelglaukoms. In größeren Studien konnte eine klare Assoziation des POWG mit der arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden. Vereinfachend wird für die okuläre Perfusion der diastolische Perfusionsdruck verwendet, der sich aus dem diastolischen Blutdruck minus

des Augeninnendrucks berechnet, und der systolische Perfusionsdruck (systolischer Blutdruck minus des Augeninnendrucks). Für das primäre Offenwinkelglaukom zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz, wenn der diastolische Perfusionsdruck unter 50–70 mmHg sinkt oder der systolische Blutdruck über 120 mmHg steigt, wobei der größere Steigungswinkel bei den niedrigen diastolischen Perfusionsdrücken liegt. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es bei diastolischen Blutdruckwerten von 60 mmHg und tiefer zu deutlichen Aktivitätseinbrüchen retinaler Ganglienzellen kommt. Diese Befunde sind insofern für Glaukompatienten mit einer arteriellen Hypertonie relevant, da sich gezeigt hat, dass im 24-Stunden-Blutdruckprofil häufig eine im Rahmen der antihypertensiven Therapie iatrogen zu starke Blutdruckabsenkung vorliegt. Diese ist aber unbedingt zu vermeiden, da durch die hypotensiven Phasen die papilläre Autoregulation zusammenbricht und es zu einer Ischämie kommt, die, wenn sie länger anhält, auf Dauer zu erheblichen morphologischen Umbauvorgängen mit Beschleunigung der Progredienz des POWG führen kann. Dass niedrige Blutdruckwerte die Glaukomprogredienz begünstigen können, wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen.



Prof. Dr. Carl Erb

## Arterielle Hypertonie und altersbedingte Makuladegeneration

Unter der altersbedingten Makuladegeneration versteht man eine fortschreitende Degeneration der Makula im höheren Lebensalter, die jenseits des 65. Lebensjahres die häufigste Ursache für eine Erblindung darstellt. Es handelt sich um eine progrediente Visusminderung als Folge einer Akkumulation verschiedener Stoffwechselprodukte. Hierbei kommt es zur Ausbildung von charakteristischen Drusen, Pigmentveränderungen, Pigmentatrophien und exsudativen Veränderungen. Die arterielle Hypertonie ist auch hier als wichtiger Risikofaktor zu nennen. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten ohne erhöhten Blutdruck es nach Laserkoagulation auf Grund choroidaler Neovaskularisationen zu einem signifikant schlechteren Sehergebnis kommt.

## Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für den Internisten?

Auf Grund der starken Blutdruckschwankungen bei der arteriellen Hypertonie kann es zu einem Über- und Unterschreiten der retinalen und papillären Autoregulationskapazität kommen. Während zu hohe Blutdruckwerte mit entsprechenden Augenhintergrundsveränderungen einhergehen, haben zu tiefe Blutdruckwerte keine retinalen Korrelate. Diese zu niedrigen Blutdruckwerte, sei es iatrogen durch eine zu intensive antihypertensive Therapie oder im Rahmen der generellen Blutdruckfehlregulation bei der arteriellen Hypertonie, führen zu niedrigen diastolischen Perfusionsdrücken am Sehnervenkopf. Dadurch kann eine nicht-arteriitische Optikusneuropathie oder auch Gefäßverschlüsse ausgelöst werden. Beim primären Offenwinkelglaukom kann der ge-

schädigte Sehnerv dadurch besonders empfindlich beeinflusst werden, denn bei Unterschreiten des kritischen diastolischen Perfusionsdruckes kommt es in der Folge zu einem Reperfusionsschaden, der zu einer augeninnendruckunabhängigen Progression der Optikusneuropathie führen kann. Deshalb ist besonders bei Hypertonikern mit einem primären Offenwinkelglaukom ein 24-Stunden-Blutdruckprofil notwendig, um die korrekte Einstellung des Blutdruckes zu kontrollieren. Therapeutische Konzepte bei Hypertonie und begleitenden Augenerkrankungen müssen in Zusammenarbeit zwischen Internist und Augenarzt optimiert werden, um auf der generellen Kreislaufebene deren Progression entgegenzuwirken. Internisten und Allgemeinmediziner sollte es deshalb vermehrt bewusst sein, dass bei arterieller Hypertonie nicht nur die hypertensive Retinopathie, sondern auch eine Reihe von chronischen sehbetrohenden Augenerkrankungen (z. B. Glaukom und Makuladegeneration) eine höhere Prävalenz aufweisen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Carl Erb  
Augenklinik am Wittenbergplatz  
Kleiststraße 23–26  
10787 Berlin  
carlerb.berlin@yahoo.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
08:00–09:15 Uhr  
Großer Saal, 1. OG

**Der Blick ins Auge – Retinale Gefäßveränderungen**  
Vorsitz: B. Weisser (Kiel), C. Erb (Berlin)

## EVA-Konzept

# Early vascular aging

Ursula Hildebrandt et al.\*, Köln

**Untersuchungen zur Korrelation der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit dem Body Mass Index (BMI), Bauchumfang (BU), Gesamt-Cholesterin (gChol), dem systolischen und diastolischen Blutdruck (RR) und dem ESC-Risiko-SCORE bei 30–65-jährigen Erwachsenen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.**

Die Häufigkeiten vorhandener kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter, welche die häufigste Todesursache in den Industrienationen sind, weisen darauf hin, dass mehr an präventiven Maßnahmen gearbeitet werden muss, um diese gesundheitlichen Risikofaktoren zu mindern [1].

Ein ungesunder Lebensstil mit Fehlernährung, körperlicher Inaktivität und Zigarettenkonsum führt häufig zu Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen. Diese zählen zu den Risikofaktoren, die u. a. die Entstehung der Arteriosklerose begünstigen. Primäres Ziel sollte daher eine Lebensstiländerung sein. Zu den Risikofakto-

ren zählen ebenso erhöhte Werte der untersuchten Parameter wie PWV, BMI, BU, Cholesterinwert und ESC-Risiko-SCORE.

Ziel unserer Untersuchungen war es, über eine Datenanalyse mit 110 Probanden zwischen 30 und 65 Jahren, herauszufinden, ob es einen positiven Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit dem Body Mass Index (BMI), Bauchumfang (BU), Gesamt-Cholesterin (gChol), dem systolischen/diastolischen Blutdruck (RR) und dem ESC-Risiko-SCORE gibt.

### Ergebnisse

Es konnten keine signifikanten positiven Zusammenhänge von PWV mit BMI und BU beobachtet werden. Es

kann also anhand erhöhter BMI- oder BU-Werte nicht von einer erhöhten PWV ausgegangen werden. Es war jedoch ein leicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der PWV mit dem Gesamt-Cholesterin und dem ESC-SCORE zu beobachten. Hier kann anhand erhöhter Cholesterin- und ESC-SCORE-

Werte von einer leicht erhöhten PWV ausgegangen werden.

Die Ergebnisse bezüglich der Gruppenunterschiede der drei Risikogruppen mittels des ESC-Risiko-SCORE sind nicht aussagekräftig und können nur als positiver Trend gesehen werden, weil die Standardabweichung zu hoch und die Probandenzahl in Gruppe drei zu niedrig ist. Aufgrund der Ergebnisse wäre es sicherlich aufschlussreich und interessant, eine Langzeitstudie mit sporttherapeutischer Intervention stattfinden zu lassen. Eine Datenanalyse vor, während und nach der Intervention wäre sinnvoll, um eventuelle Veränderungen zu beobachten, zu interpretieren und gegebenenfalls auch Schlüsse daraus zu ziehen.

### REFERENZ

Statistisches Bundesamt, 2006.

\* Weitere Autoren: Nesgen F, Reisloh L, Lang A, Latsch J, Montiel G, Predel HG

### KORRESPONDENZADRESSE

Ursula Hildebrandt  
Deutsche Sporthochschule Köln  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Abteilung für präventive und rehabilitative Sport- und Leistungsmedizin  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln  
u.hildebrandt@dshs-koeln.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. Nov. 2011  
14:30–16:00 Uhr  
Marsiliussaal, EG

**Joint Session: Forum junge Hypertensiologie DHL® und Cardiologist of Tomorrow (DGK)**  
Vorsitz: F. Mahfoud (Homburg/Saar), S. Potthoff (Düsseldorf)

Tab. 1: Ergebnisse der Korrelation von PWV und ESC-SCORE,  $\alpha = 5\%$ .

Korrelationen		PWV (m/s)	ESC-SCORE
Spearman-Rho	PWV (m/s)	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (1-seitig)	,304**
		N	110
ESC-SCORE	ESC-SCORE	Korrelationskoeffizient	,304**
		Sig. (1-seitig)	,001
		N	110

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

# Blutdruck und kardiale Funktion im Kindesalter

Reinhard G. Ketelhut, Berlin

**Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die man früher nur in höherem Alter vorfand, sind heute ein Kennzeichen zunehmend ungesünderer Kinder und Jugendlicher. Die Arteriosklerose ist schon lange nicht mehr nur eine Erkrankung im Erwachsenenalter sondern kann in Abhängigkeit von der Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren schon bei Heranwachsenden gefunden werden [1]. Eine entscheidende Ursache sind dabei geänderte Lebensbedingungen mit zunehmender körperlicher Inaktivität und Übergewicht.**

Die arterielle Hypertonie, neben dem Diabetes mellitus Typ II einer der ganz wesentlichen Risikofaktoren, beginnt häufig schon im Kindergartenalter und zeigt bei einer Prävalenz von ca. 10 % im Einschulungsalter bei einer fünf Jahre späteren Erhebung (Berlin) eine weitere tendenzielle Zunahme von 2 % [2]. Der hohe Blutdruck ist dabei, worauf die Erhebungen von Raitakari et al. [3] deuten, schon bei einem frühen Beginn im Alter zwischen 3 und 9 Jahren mit späteren Endorganveränderungen wie einer Zunahme der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis verbunden. „Childhood hypertension increased the risk of premature death from endogenous causes by 57 %“, so die Recherche von Franks et al. im New England Journal of Medicine 2010 [4]. Nicht nur der Blutdruck per

se sondern insbesondere die durch den erhöhten Druck hervorgerufenen Endorganveränderungen determinieren daher das zukünftige individuelle kardiovaskuläre Risiko unserer Kinder.

Eine frühe Adaptation auf einen anhaltend erhöhten Blutdruck zeigt sich dabei schon im frühesten Kindes- und Jugendalter. Einerseits ist dabei ein erhöhter Body-Mass-Index einer der wesentlichen Faktoren für eine Blutdruckerhöhung und entsprechende kardiale Veränderungen [5]. Andererseits findet man jedoch auch unabhängig vom Blutdruck bei Übergewichtigen bereits strukturelle und funktionelle Alterationen am Myokard [6].

Jedoch auch unabhängig vom Körpergewicht nehmen mit steigendem Blutdruck sowohl die Größe des lin-

ken Vorhofs als auch die linksventrikuläre Muskelmasse zu (LVMI). Dabei korrelieren die strukturellen Veränderungen des Myokards stärker mit dem Blutdruck während submaximaler standardisierter Belastung als mit dem alleine in Ruhe gemessenen Blutdruck. Auch das über den Fluss über der Mitralklappe Doppler-echokardiographisch ermittelte E/A-Verhältnis, als Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion, ist mit zunehmendem Blutdruck bereits signifikant kompromittiert (Abb. 1). Selbst bei noch jüngeren Kindern im Grundschulalter lässt sich bei erhöhtem Blutdruck eine signifikant größere linksventrikuläre Muskelmasse nachweisen (Abb. 2). Funktionelle Veränderungen, wie die diastolische Funktion, zeigen in dieser jungen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Prof. h.c. Reinhard G. Ketelhut

Population jedoch nur eine sich verschlechternde Tendenz, bis dahin noch ohne statistische Signifikanz.

## Schlussfolgerungen

Die zukünftigen gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Folgen dieser Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen sind heute noch nicht absehbar. Durch frühzeitige, regelmäßige körperliche Aktivität kann jedoch die Blutdruckentwicklung und die Blutdruckreaktion bereits bei Kindern im Kindergartenalter günstig beeinflusst werden [7], so dass somit auch konsekutiv die Entstehung von Endorganveränderungen frühzeitig verhindert werden kann.

Regelmäßige Bewegungserziehung und Gewichtsmanagement als Präventionsmaßnahme sollten daher bereits im Vorschulalter beginnen, um die Blutdruckentwicklung frühzeitig günstig zu beeinflussen und Endorganveränderungen und Endorganschäden und damit kardiovaskulärer Morbidität im späteren Alter vorzubeugen.

## LITERATUR

- 1 Ketelhut RG 2011 (im Druck).
- 2 Ketelhut RG et al. 2005.
- 3 Raitakari et al. 2003.
- 4 Franks et al. 2010.
- 5 l'Allemand D et al. 2008.
- 6 Ketelhut RG et al. 2007.
- 7 Ketelhut K et al. 2010.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Prof. h.c. Reinhard G. Ketelhut  
Institut für Sportmedizin, Humboldt-Universität zu Berlin  
Medical Center Berlin (MCB)  
Perleberger Straße 51  
10559 Berlin  
r.ketelhut@cmp-berlin.de

## PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 26. November 2011  
10:30–12:00 Uhr  
Kleiner Saal, EG

## Sitzung der Sektion Sportmedizin: Prävention – eine lebenslange Herausforderung

Vorsitz: B. Weisser (Kiel),  
H.-G. Predel (Köln)

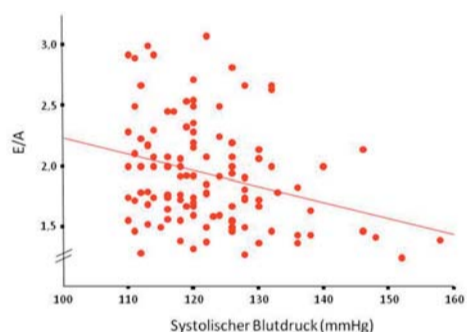


Abb. 1: Das über den Fluss über der Mitralklappe Doppler-echokardiographisch ermittelte E/A-Verhältnis, als Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion, ist mit zunehmendem Blutdruck bereits signifikant kompromittiert.

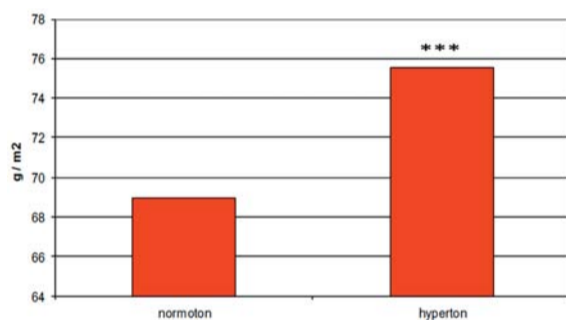


Abb. 2: Kinder (7–10 Jahre) mit höheren Blutdrücken haben größere Herzen.



## MEDNEWS

### Leitliniengerecht behandeln mit Ticagrelor

**Über aktuelle Leitlinien-Empfehlungen beim akuten Koronarsyndrom (ACS) sowie die Studienlage zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung diskutierten führende Experten auf einem Symposium des Unternehmens AstraZeneca im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Düsseldorf. Mit Ticagrelor (Brilique™) steht seit 2011 ein oraler Thrombozytenaggregationshemmer zur Verfügung, der Studiendaten [1] zufolge im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Clopidogrel die kardiovaskuläre Mortalität senkt.**

In den aktuellen Therapieleitlinien [2] wird der Einsatz von Ticagrelor bei einem breiten Patientenkontinuum empfohlen: Sowohl Patienten mit instabiler Angina pectoris als auch Betroffene mit Myokardinfarkt profitieren von der Substanz, unabhängig von der gewählten Therapieform. In seinem Bericht zur frühen Nutzenbewertung stellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kürzlich einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor für einen Großteil der Patienten fest.

In den neuen europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder instabiler Angina pectoris (NSTEMI-ACS) ist Ticagrelor der einzige P2Y12-Inhibitor, der ohne signifikante Einschränkungen mit Klasse I und Evidenzgrad B und unabhängig von der Behandlungsstrategie empfohlen wird [2]. „Ticagrelor ist in den Guidelines als erste Substanz aufgeführt, da sie – im Gegensatz zu anderen dualen Therapien – allen ACS-Patienten gegeben werden kann“, sagte Professor Chris-

tian Hamm, Bad Nauheim. Gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist Ticagrelor indiziert bei erwachsenen Patienten mit NSTEMI-ACS oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung, unabhängig davon, ob die Patienten rein medikamentös, invasiv oder chirurgisch behandelt werden [3]. Nach Aussage von Hamm wird der aktuelle Standard Clopidogrel in den aktualisierten Leitlinien nur noch dann empfohlen, wenn ein wirksamerer Plättchenhemmer wie beispielsweise Ticagrelor nicht gegeben werden kann.

Ticagrelor ist der erste Vertreter einer neuen chemischen Substanzklasse, der sogenannten CPTPs (Cyclo-Pentyl-Triazolopyrimidine). Ticagrelor senkt die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod und Schlaganfall) signifikant gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard Clopido-

grel (9,8 vs. 11,7 %,  $p < 0,001$ ) [1]. Das zeigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [1] mit insgesamt mehr als 18.600 Patienten. Unter Ticagrelor konnte auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit in PLATO signifikant gesenkt werden (4,0 vs. 5,1 %,  $p = 0,001$ ): Die relative Risikoreduktion lag bei 21 % [1]. „In PLATO zeigte Ticagrelor eine Wirkung über alle Patientengruppen hinweg – egal, wie schwer die Betroffenen erkrankt waren“, sagte Professor Evangelos Giannitsis, Heidelberg. Patienten, die mit Ticagrelor und ASS behandelt wurden, zeigten häufiger leichte Blutungen wie Nasenbluten oder Hämatome sowie ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen, die nicht auf eine koronare Bypassoperation zurückzuführen waren. Die Gesamtzahl der schweren Blutungen unter Ticagrelor war in PLATO jedoch nicht signifikant häufiger als unter Clopidogrel (11,6 vs. 11,2 %,  $p = 0,43$ ). Zu den Nebenwirkungen

von Ticagrelor gehören Dyspnoe und bradykarde Ereignisse [1]. Professor Hugo Katus, Heidelberg, verwies auf das Design der groß angelegten Studie PLATO, das die Versorgungsrealität im Behandlungsalltag im Gegensatz zu anderen Studiendesigns besonders realistisch widerspiegelt. „PLATO überzeugt“, sagte Katus und hob den konsistenten Effekt von Ticagrelor hervor, der über die zwölfmonatige Behandlungsdauer nachgewiesen wurde. „Die Ergebnisse der Studie sind bemerkenswert“, fasste Katus zusammen. „Dies gilt nicht nur für die Reduktion des primären Studienendpunkts, sondern auch für die Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit.“

## LITERATUR

- 1 Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009; 361(11): 1045-57.
- 2 Hamm C et al. Eur Heart J 2011 Sep 21. [Epub ahead of print].
- 3 Fachinformation Brilique, Stand April 2011.

# Kardiologische Rehabilitation Können wir von Europa lernen?

Birna Bjarnason-Wehrens, Köln

**Ergebnisse der EUROASPIRE III und des European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (ECRIS) (Abb. 1) demonstrieren Defizite im Bereich der kardiologischen Rehabilitation in Europa. Lediglich 34 % der Patienten der EUROASPIRE-III-Studie gaben an, an einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme teilgenommen zu haben. Die Bandbreite lag zwischen <1 % in Spanien und >90 % in Litauen. In Deutschland gaben 57,8 % der Patienten an, eine Empfehlung zur Rehabilitation erhalten und 50 % an einer Rehabilitationsmaßnahme teilgenommen zu haben.**

Die ECRIS-Ergebnisse zeigen, dass derzeit in Europa ein breites Spektrum jedoch sehr unterschiedlicher kardiologischer Rehabilitationsprogramme angeboten wird, insbesondere bezüglich der Angebotsstruktur, Diagnosegruppen und des prozentualen Anteils der rehabilitationsbedürftigen Patienten, die zur Rehabilitation aufgenommen werden. Sie zeigen zudem große Unterschiede bei Form und Dauer der angebotenen Programme. In 89 % der Länder wird eine ambulante, in 75 % eine stationäre Form der Phase-II-Rehabilitation angeboten. 51 % der Länder bieten primär bzw. ausschließlich (11 %) stationäre, 49 % primär bzw. ausschließlich (25 %) ambulante Rehabilitation an. Dabei ist die Dauer der ambulanten Programme in der Regel 6–12 Wochen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die kardiologische Rehabilitation in Deutschland bedeutend besser gestellt ist, als dies in vielen Nachbarländern der Fall ist. Kritisch betrachtet ist Deutschland jedoch trotz eines einzigartigen Systems mit flächendeckendem Angebot und gesetzlich gesicherter Kostenübernahme was die Rekrutierung Reha-bedürftiger Patienten betrifft in Europa nur im oberen Mittelfeld.

Wodurch wird die Patientenrekrutierung beeinflusst? Spielt hier die Vernetzung, das Reha-Setting und/oder die Flexibilität der Reha-Angebote und/oder deren Dauer eine Rolle? Können wir hier etwas von Europa lernen? In vielen europäischen Ländern wird eine wohnort-

nahe Rehabilitation bevorzugt. Nicht selten besteht eine enge räumlich Anbindung der kardiologischen Rehabilitation an das Akutkrankenhaus. Durch diese räumliche Nähe wird eine enge Kooperation zwischen den Ärzten des Akut- und des Rehabilitationsbereiches, den Nachsorgeeinrichtungen und dem familiären und beruflichen Umfeld des Patienten

gefördert. Vor diesem Hintergrund hat die europäische EACPR-Arbeitsgruppe in ihrem Positionspapier zur kardiologischen Rehabilitation dazu Stellung genommen, wann welches Setting zu bevorzugen wäre. Aus ihrer Sicht sind ambulante Rehabilitationsprogramme notwendig, um die umfassenden Ziele einer kardiologischen Rehabilitation zu erreichen

und langfristig zu erhalten. Stationäre Rehabilitationsprogramme sollten insbesondere für Hochrisikopatienten zur Stabilisierung der klinischen Situation und zur Förderung einer möglichst schnellen Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit in Betracht gezogen werden. Es ist zu erwarten, dass der prozentuale Anteil der ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen in Deutschland in den nächsten Jahren deutlich ansteigt. Um die Potenziale und Vorteile dieser Rehabilitationsform besser auszunutzen, müssen die Bemühungen um die Flexibilisierung der kardiologischen Rehabilitation weiter greifen. Dies gilt insbesondere für die Flexibilisierung des zeitlichen Ablaufs. Der internationale Vergleich zeigt, dass sich außerhalb Deutschlands ausschließlich ambulante Maßnahmen von längerer Dauer (≥6 Wochen) etabliert haben.

Die internationale Literatur bietet zudem ausreichend Evidenz für die Sicherheit und Effizienz längerfristig angelegter ambulanter Rehabilitationsmaßnahmen. Eine Flexibilisierung der zeitlichen Abläufe würde die Vielfalt der Angebote erhöhen und den Einrichtungen ermöglichen ihre Angebote besser auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten anzupassen, z. B. durch längerfristig angelegte berufsbegleitende Angebote, bzw. besondere Angebote für ältere Patienten. Hierdurch könnte nicht nur die Inanspruchnahme, die Patientenakzeptanz und -zufriedenheit, sondern auch die Effektivität und Nachhaltigkeit der Rehabilitationsmaßnahmen verbessert werden. Die ambulanten Einrichtungen könnten zudem wichtige Aufgaben bei der Langzeitbetreuung von Hochrisikopatienten, älteren Patienten sowie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz übernehmen.

Tab. 1: Angaben der Länder, welchen Patientengruppen Phase-II-Rehabilitation angeboten wird (n=28) (nach [1]).

Patienten denen eine kardiologische Rehabilitation angeboten wird	Nie		Selten/in der Regel nicht		Meistens/in der Regel		Immer		Keine Angaben	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Akutes Koronarsyndrom/Akuter Myokardinfarkt	–	–	5	18	19	68	4	14	–	–
Koronare Bypass-Operation	1	4	3	11	20	71	4	14	–	–
Stabile koronare Herzerkrankung, ohne kürzlich überstandenes Ereignis oder Revaskularisation	5	18	20	71	2	7	–	–	1	4
PCI – ohne akutes Koronarsyndrom	2	7	16	57	9	32	1	4	–	–
Herzklappenoperation	2	7	9	32	15	54	2	7	–	–
Chirurgische Korrektur angeborener Herzfehler	4	14	14	50	7	25	3	11	–	–
Herztransplantation	2	7	11	39	7	25	6	21	2	7
Andere kardiovaskuläre chirurgische Eingriff (z. B. Aneurysmektomie, Aorten Chirurgie)	5	18	9	32	13	46	–	–	1	4
ICD/CRT-Implantation	4	14	19	68	4	14	–	–	1	4
LV assist device (Herzunterstützungssystem)	10	34	12	43	1	4	2	7	3	11
Herzschrittmacher-Implantation	12	43	15	54	1	4	–	–	–	–
Herzinsuffizienz	2	7	22	79	3	11	1	4	–	–
Kardiomyopathie	7	25	15	54	3	11	1	4	2	7
Hämodynamisch stabile Arrhythmien	13	46	13	46	–	–	–	–	2	7
Funktionelle Herzerkrankung/Herzneurose	16	57	12	43	–	–	–	–	–	–
Hohes kardiovaskuläres Risiko, z. B. metabolisches Syndrom	8	29	20	71	–	–	–	–	–	–
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	7	25	19	68	1	4	–	–	1	4
Andere dokumentierte koronare Herzerkrankungen	9	32	9	32	–	–	–	–	10	36

Literatur

- 1 Bjarnason-Wehrens B. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2010; 17: 410-8
- 2 Piepoli MF. Eur J Cardiovasc Prev and Rehab 2010; 17: 1-7
- 3 Wood D. On behalf of the EUROASPIRE Investigators (2008) www.bcs.com/documents/D\_Wood\_-\_EUROASPIRE\_III.ppt

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Birna Bjarnason-Wehrens  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Deutsche Sporthochschule Köln  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln  
bjarnason@dshs-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. November 2011  
10:30–12:00 Uhr  
Marsiliussaal, EG

**Versorgungsforschung –  
Neue kardiologische  
Versorgungsmodelle in  
Deutschland**

Vorsitz: D. Gysan (Köln), H. Gohlke (Freiburg)

## European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey



Abb. 1: European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (ECRIS). Übersicht über die 28 Länder, die am Survey teilnahmen (nach [1]).

## Kardiologische Rehabilitation der Phase II

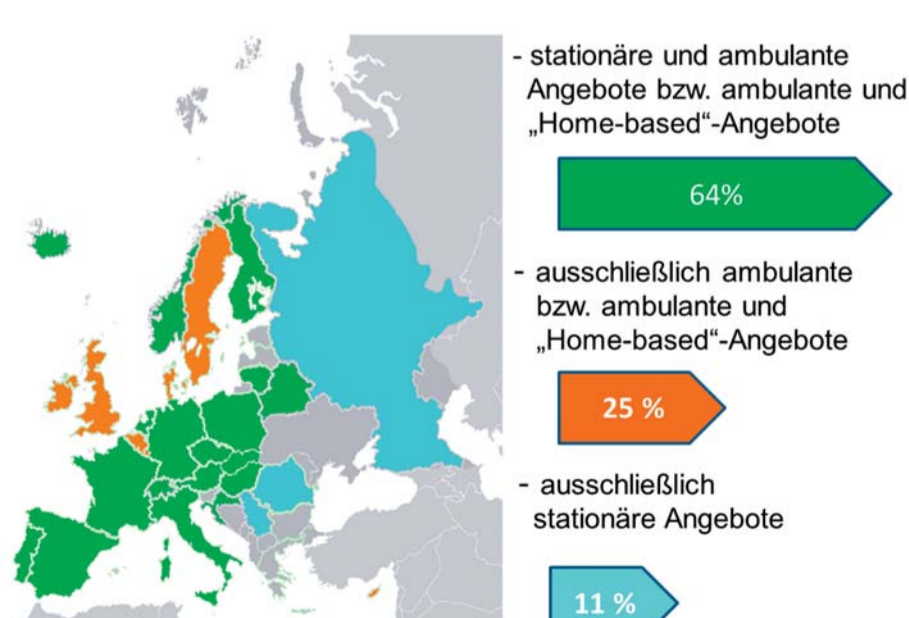


Abb. 2: Kardiologische Rehabilitation der Phase-II, Differenzierung der Angebotsstruktur in den verschiedenen europäischen Ländern (nach [1]).

# Koronare Herzkrankheit

## Genomische Marker zur Risikoprädiktion

Thorsten Kessler und Heribert Schunkert, Lübeck

Die positive Familienanamnese hat seit jeher einen hohen Stellenwert in der Anamnese und Risikoprädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen. In der Vergangenheit sind die Versuche, diese Erkrankungen auf genetische Defekte zurückzuführen, allerdings, bis auf wenige Ausnahmen, frustan verlaufen.

Der wichtigste Schritt zur erfolgreichen Identifikation genetischer Risikofaktoren war ein veränderter experimenteller Ansatz: Während man in den Anfängen versuchte, genetische Einflüsse auf bekannte Pathomechanismen nachzuweisen, war dieser Ansatz nur in wenigen Fällen, z. B. bei Genen, deren Produkte den Lipidstoffwechsel beeinflussen, erfolgreich. Ein vielversprechender Ansatz, die Untersuchung von betroffenen Geschwisterpaaren, war unter anderem aufgrund der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen ebenfalls nur begrenzt erfolgreich.

Erst der biotechnologische Fortschritt, der die Untersuchung mehrerer Hunderttausend genomischer Marker in einem hypothesenfreien Ansatz ermöglichte, die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die Weiterentwicklung statistischer Rechenmethoden haben es ermöglicht, dass wesentliche Fortschritte hinsichtlich der Identifikation genetischer Risikofaktoren gemacht werden konnten.

### Erblichkeit des Myokardinfarkts

In den letzten Jahren wurden durch genomweite Assoziationsstudien und darauf aufbauende Metaanalysen mit Zehntausenden von Fällen und Kontrollen über 30 Risikovarianten identifiziert, indem für genetische Marker eine genomweit signifikante Assoziation mit der koronaren Herzkrankheit und/oder dem Myokardinfarkt gezeigt wurde.

Viele dieser Marker können einem Gen zugeordnet werden (Tab. 1); jedoch ist interessanterweise eine der ersten entdeckten genomischen Regionen, Chromosom 9p21.3, bisher nicht eindeutig einem kodierenden Gen zugeordnet worden.

Für die meisten dieser Gene bzw. deren Genprodukte ist bisher kein Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit oder dem Myokardinfarkt bekannt. Die Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien bieten daher die Grundlage für experimentelle Ansätze, die bisher unbekannte pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung kar-

diovaskulärer Erkrankungen aufdecken können. Dies ist vor allem interessant, weil so neue Ansätze für Therapie und Prävention entwickelt werden können.

Traditionelle Risikoscores, wie sie im Klinikalltag verwendet werden, besitzen vor allem für ältere Individuen eine hohe Wertigkeit in der Risikoprädiktion. Dabei ist es bislang nur unzureichend möglich, das individuelle Risiko für Menschen der mittleren Altersgruppe zu bestimmen. Hier könnten Risikoscores, die das individuelle genetische Risiko berücksichtigen, die Trennschärfe erhöhen.

### Individuelles genetisches Risiko und Bluthochdruck

Die bisher identifizierten Risikovarianten führen für sich genommen zu einer moderaten Erhöhung des Risikos. Dieses Risiko ist wiederum davon abhängig, wie viele Allele der Variante vorhanden sind. Pro Allel steigt das Risiko zu erkranken, je nach



Prof. Dr. Heribert Schunkert

Variante, um 10–30 %. Dabei sind die Risikoallele in unserer Population sehr häufig. Es ist also naheliegend, dass der Mensch ein genetisches Gesamtrisiko besitzt, das sich aus vielen einzelnen Bausteinen zusammensetzt, je nachdem, wie viele Risikoallele er besitzt.

Die Herausforderung für die Zukunft wird es daher sein, Berechnungsmethoden zu entwickeln, die das individuelle Risiko unter Berücksichtigung genetischer Risikofaktoren, traditioneller Risikofaktoren wie Rauchen, Hypercholesterolemie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Lebenswandel, sowie aber auch deren Interaktion vorhersagen können. Ein Beispiel für die Interaktion traditioneller Risikofaktoren mit genetischen Risikoallelen konnte kürzlich gezeigt werden: In einer Untersuchung an 200.000 Europäern konnten 16 genomische Loci identifiziert werden, die mit einer Blutdruckerhöhung assoziiert sind und es ist bekannt, dass selbst leichte Blutdruckerhöhungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind (Ehret et al. Nature, 2011).

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Thorsten Kessler  
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert  
Medizinische Klinik II / Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
Zentralklinikum (Haus 40), 23538 Lübeck  
heribert.schunkert@uk-sh.de

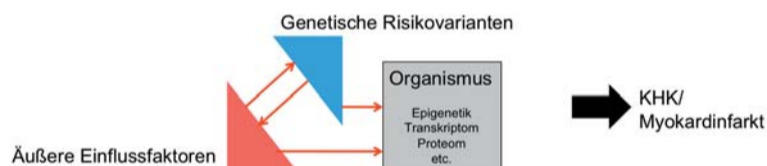


Abb. 1: Neue Risikoscores müssen äußere Einflussfaktoren, genetische Risikovarianten, deren Interaktion und die Folgen für den Organismus berücksichtigen, um das individuelle Risiko genauer vorherzusagen. Nach heutigem Stand können weniger als 10 % der Heritabilität von KHK bzw. Myokardinfarkt durch die bisher identifizierten Loci erklärt werden. Daher sind weitere Anstrengungen zur Entdeckung genetischer Risikovarianten, z. B. durch Interaktionsstudien und die Nutzung neuer Sequenzieretechniken, notwendig.

Tab. 1: Ausgewählte Beispiele für Risikogene, die Häufigkeit der Risikoallele und die Odds-Ratio für die jeweils einzelne Genvariante (SNP = Single Nucleotide Polymorphism; Schunkert et al. Nature Genetics 2011).

Risikogen	SNP	Risikoallel	Häufigkeit des Risikoallels	Odds-Ratio (95%-CI)
TCF21	rs12190287	C	0,62	1,08 (1,06–1,10)
PPAP2B	rs17114036	A	0,91	1,17 (1,13–1,22)
ADAMTS7	rs3825807	A	0,57	1,08 (1,06–1,10)

## ANKÜNDIGUNG

11. bis 14. April 2012

### 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



#### TAGUNGSTHEMA

Interventionelle kardiovaskuläre Therapie

#### TAGUNGORT

Congress Center Rosengarten Mannheim (CCM)

#### TAGUNGSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. Ellen Hoffmann  
Städt. Klinikum München GmbH  
ellen.hoffmann@klinikum-muenchen.de

#### KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Frau Vasilescu, Frau Wieland, Frau Hamm  
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
kongress@dgk.org

#### KONGRESS-ORGANISATION

m:con – mannheim:congress GmbH  
Daniela Ruckriegel  
daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de



## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. Nov. 2011  
16:30–18:00 Uhr  
Marsiliussaal, EG

### Personalized Medicine – Hype or Hope?

Vorsitz: M. Paul (Maastricht, Niederlande), H. Schunkert (Lübeck)

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Hans-Georg Predel  
Prof. Dr. Thomas Mengden

### CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

### REDAKTION

Rüdiger Zart (-431)  
ruediger.zart@wiley.com

### ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

### SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

### MEDIA BERATUNG

Miryam Preusser  
Tel.: 06201 / 606-127  
miryam.preusser@wiley.com

### PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 38/35. Jahrgang  
Berlin, im November 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL